UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 – N° 28

LES ASPECTS ACTUELS DE L'IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Novembre 1952

PAR

Daniel-Jules-Marie-Paul AUPHAN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

Né à Paris (Seine), le 31 Octobre 1926.

Examinateurs de la Thèse

MM. SIGALAS, professeur	*Président*
MAYER, professeur	*Juges*
MOUSTARDIER, maître de conférences agrégé.	*Juges*
PAUTRIZEL, maître de conférences agrégé	*Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1952

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0061

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 28

LES ASPECTS ACTUELS DE L'IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Novembre 1952

PAR

Daniel-Jules-Marie-Paul AUPHAN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

Né à Paris (Seine), le 31 Octobre 1926.

Examinateurs de la Thèse :

MM. SIGALAS, professeur..... *Président*
MAYER, professeur..... *Juges*
MOUSTARDIER, maître de conférences agrégé. *Juges*
PAUTRIZEL, maître de conférences agrégé.... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales),
BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY, F.-J. TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, N...
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, N...
Obstétrique	MAHON, CHASTRUSSE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	N...
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI, COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	R. GOLSE
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Hygiène appliquée	QUILICHINI
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE JEAN-CLAUDE

Tous deux restent pour moi le plus cher exemple de courage et de sacrifice.
Je ne saurai trouver meilleurs guides sur le chemin du devoir.

A MA MÈRE

A MES SŒURS ET A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin Général de 2e Classe GALIACY

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE D'ARGENT DE L'ÉDUCATION PHYSIQUE

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR R. PAUTRIZEL

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHEF DE LABORATOIRE AU CENTRE DE PROPHYLAXIE ANTIVÉNÉRIENNE

CROIX DE GUERRE 1939-1945

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Nous tenons à l'en remercier ici, ainsi que de l'aide bienveillante qu'il nous a accordée tout au long de ce travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES MOUSTARDIER

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

MÉDECIN DES HÔPITAUX COLONIAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE FRANÇAISE

MÉDAILLE COLONIALE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAYER

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE ET EMBRYOLOGIE

OFFICIER D'ACADÉMIE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de ce jury.

« L'amibe du paludisme est certainement un petit morceau de protoplasme particulièrement entreprenant. Provenant d'une famille sans distinction au bas de l'échelle zoologique, il a réussi à gagner une position influente dans deux sphères organiques distinctes : l'Homme et l'Insecte... Etant un corps étranger agressif et nocif, il lui faut résister à des forces naturelles puissantes qui font de leur mieux pour le déloger. Non seulement il résiste, mais il accomplit la prouesse de se multiplier dans ces deux situations hostiles. »

(L. W. Hackett, Malaria in Europe.
Oxford University Press, London, 1937.)

LES ASPECTS ACTUELS DE L'IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

INTRODUCTION

Après la découverte de l'hématozoaire du paludisme par Alphonse Laveran, en 1880, et celle du rôle vecteur de l'anophèle par Ronald Ross, en 1897, les paludologues surent enfin dans quel sens diriger leurs efforts pour édifier sur des bases scientifiques les méthodes de prophylaxie et de traitement du paludisme. Malgré les fruits qu'allaient porter ces admirables découvertes, l'Homme paye encore, en 1952, un trop lourd tribut au paludisme : l'étendue des régions endémiques, le nombre et la diversité des sujets qu'il frappe, la gravité de certaines de ses manifestations, l'importance des séquelles qu'il peut semer derrière lui le prouvent amplement et sont tels que l'Organisme Mondial de la Santé y consacre la plus grande partie de ses travaux.

Certes, la mise au point d'anti-paludéens de synthèse et l'utilisation des insecticides de contact ont contribué ces dernières années à réduire les ravages de l'hématozoaire. Cependant, il faut reconnaître que ces armes, pour efficaces qu'elles soient, sont loin de valoir la protection que pourrait conférer un vaccin. C'est pourquoi de nombreux auteurs se sont-ils attachés à éclaircir dans le cas du paludisme le délicat problème des relations de l'hôte et du parasite, et à déterminer dans quelle mesure une première atteinte est suivie d'une résistance à l'égard des suivantes.

C'est ce problème qui fait l'objet de ce travail. Nous

n'avons pas l'ambition d'apporter ici une pierre nouvelle à l'édifice déjà imposant de la paludologie. Nous voudrions seulement, dans une sorte de revue générale des travaux français et étrangers, nous attachant particulièrement aux recherches les plus récentes, faire le partage entre les certitudes acquises et les hypothèses envisagées.

Après un bref rappel de l'évolution générale du paludisme chez l'individu, notre étude nous conduira tout naturellement des faits épidémiologiques observés dans les régions de forte endémie, aux recherches expérimentales, cliniques et biologiques qu'ils ont suscitées.

Nous analyserons ensuite la notion de prémunition, telle qu'elle a été définie par l'Institut Pasteur d'Algérie, et l'étudierons dans ses rapports avec l'immunité.

Certains auteurs ont voulu tirer de ces faits des enseignements applicables à la prophylaxie du paludisme : nous évoquerons, en dernier lieu, les tentatives qu'ils ont faites pour conférer artificiellement à l'animal ou à l'Homme une résistance efficace à toute infestation paludéenne.

CHAPITRE PREMIER

ÉVOLUTION GÉNÉRALE DU PALUDISME

Les stades successifs qui marquent l'évolution de l'hématozoaire chez l'hôte vertébré déterminent les aspects cliniques de la maladie. Mais le développement de l'affection ne se superpose pas si simplement à celui du parasite, en raison des réactions de défense que celui-ci est capable de susciter dans l'organisme envahi. C'est ainsi que nous serons amené à envisager dans son cadre clinique et bactériologique le problème de la tolérance du parasite par l'hôte.

La première période de la maladie est silencieuse : c'est la *période d'incubation*. Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle infesté disparaissent rapidement de la peau et gagnent les organes profonds, tels le foie, la rate, la moelle osseuse, le cerveau. Ces formes exoérythrocytaires se développent d'ordinaire dans les éléments du système réticulo-endothélial, où elles ont été décrites sous le nom de cryptozoïtes, tant chez les Oiseaux (James et Tate [37], Huff et Coulston [34]) que chez les Mammifères (Van den Berghe et Collaborateurs [72], Shortt et Garnham [61]). On ne saurait affirmer, à l'heure actuelle, avec toute la certitude désirable que cette phase est l'expression d'un état immunitaire naturel (Coradetti, cité par Levaditi [41]).

Mais il est certain qu'elle présente une importance biologique de tout premier plan. En effet, elle explique la raison d'être de la période d'incubation de la malaria et l'inefficacité des traitements préventifs appliqués précocement, la phase en question étant manifestement plus résistante aux agents antimalariques que les phases intra-érythrocytaires. D'autre part, la persistance dans l'organisme de ces formes cachées serait à l'origine des rechutes lointaines, en l'absence de nouvelles réinfestations.

La durée de l'incubation ne dépasse généralement pas quinze à vingt jours. Mais il arrive parfois que la crise aiguë, première manifestation clinique de la maladie, n'apparaisse que plusieurs mois après l'inoculation. En 1907, Laveran écrivait déjà : « Les hématozoaires du paludisme peuvent rester latents aussi bien chez des sujets qui n'ont jamais présenté de symptômes du paludisme que chez ceux qui ont eu une ou plusieurs atteintes de fièvre ». On connaît maintenant de nombreux cas d'incubation prolongée pour lesquels il faut probablement invoquer la longue persistance du parasite au sein du tissu réticulo-endothélial. Ces observations sont à rapprocher de ce que Sergent a appelé « l'infection latente d'emblée » [53, 54] : le germe agresseur ne prolifère que faiblement, comme s'il restait toujours au stade d'incubation. Il s'installe sans jamais provoquer de réaction manifeste de l'organisme, sans accès critique. Pour cet auteur, bien des cas de prétendue résistance innée doivent relever d'une prémunition corrélative d'une infection latente d'emblée.

A la fin de la période d'incubation, les formes exoérythrocytaires ont donné naissance aux trophozoïtes qui envahissent les globules rouges du sang circulant où ils continuent leur évolution sous la forme de schizontes. Dès que les schizontes ont atteint un nombre suffisant, les accès fébriles apparaissent ainsi que les phénomènes cliniques divers qui découlent de l'éclatement des rosaces et de la destruction des hématies.

C'est la primo-invasion paludéenne ou *paludisme d'apport anophélinien* de GRALL.

Le sang du malade fourmille d'hématozoaires, l'anémie apparaît, la rate augmente de volume témoignant ainsi de la participation du système réticulo-endothélial au processus infectieux.

Cette période d'accès aigus, qui correspond à la lutte de l'organisme contre le germe envahisseur, peut se terminer en l'absence de tout traitement de façons diverses :

1° Le triomphe complet du parasite entraîne la mort de l'hôte. Celle-ci peut survenir rapidement au cours d'un accès pernicieux ou, au contraire, être l'aboutissant d'une longue souffrance de l'organisme chroniquement infecté, anoxhémié, intoxiqué.

Ce paludisme viscéral évolutif se développe grâce à la persistance des parasites dans les foyers tissulaires où ils peuvent continuer à se multiplier. Les déprédations qu'ils exercent au niveau des organes hématopoïétiques sont suffisantes pour entraîner une anoxie tissulaire qui engendre, avec ou sans poussées aiguës, le tableau de la cachexie palustre (HENRY [32]).

En fait, une telle éventualité se rencontre surtout dans les régions où le paludisme sévit à l'état d'endémie, car à chaque reprise saisonnière l'apport anophélinien se surajoute aux réviviscences endogènes.

2° Dans d'autres cas, la crise peut se résoudre par la guérison spontanée, avec disparition totale des hématozoaires. La plupart des paludologues admettent comme règle générale que le paludisme à *P. falciparum,* en l'absence de réinfestation, ne dure guère plus d'un an; celui à *P. vivax,* deux à trois ans, et celui à *P. malariæ,* quatre à six ans.

Mais les chiffres donnés par les auteurs sont très variables, et on a pu observer des rechutes cliniques ou parasitaires au bout de dix-sept ans pour *P. falciparum* (NAGLEY),

douze ans pour *P. vivax* (Stephens), et dix-neuf ans pour *P. malariæ* (Mulhens, tous trois cités par Lebon et Collaborateurs [40]). Mark Boyd [6] affirme même que les infestations à *P. malariæ* peuvent durer pendant de longues et imprévisibles périodes. C'est pourquoi on doit aussi admettre que chez certains malades, plus nombreux sans doute qu'on ne le croit, l'hématozoaire persiste plusieurs années sans provoquer les réactions brutales du début de l'affection, et sans qu'on puisse toujours le retrouver dans la circulation périphérique. Il existe donc une longue phase chronique de la maladie, accompagnée d'un minimum de signes cliniques ou humoraux, ou même complètement latente. C'est « l'infection latente métacritique » de Sergent [53, 54], au cours de laquelle hôte et parasite semblent s'être si bien adaptés l'un à l'autre qu'ils se tolèrent sans dommage.

Cette vie silencieuse de l'hématozoaire est entrecoupée de loin en loin de retours offensifs qui provoquent des accès de rechute, véritables accès de *reviviscence endogène*. Ces rechutes ont pour cause la réapparition dans le sang circulant de schizontes libérés des cellules du tissu réticulo-endothélial à partir des formes exoérythrocytaires.

Pour Garnham [30] et Winckel [77], cette libération de mérozoïtes est permanente dans les infestations à *P. malariæ* et *P. vivax*. Mais ces mérozoïtes sont normalement détruits par un mécanisme d'immunité encore mal élucidé, et les rechutes seraient provoquées par la réduction de cette immunité sous des influences diverses. Par contre, en ce qui concerne *P. falciparum*, il n'y aurait pas une telle production de formes exoérythrocytaires, et les rechutes seraient plutôt des recrudescences dues à une plus grande multiplication des parasites qui ont été continuellement présents dans le sang.

Ces accès de rechute sont généralement d'autant plus courts et moins violents qu'ils se produisent plus tardivement après l'inoculation infestante. Enfin, le processus

infectieux s'éteint peu à peu de lui-même en laissant après lui une rate sensible, plus ou moins augmentée de volume.

Ainsi, comme toute maladie infectieuse, le paludisme présente une période d'incubation suivie d'une crise aiguë. Mais ici le conflit n'en est pas résolu pour autant : il fait place à un compromis, à une sorte de « trève armée ». La maladie, au sens clinique du mot, cesse, tandis que l'infection continue sous une forme latente. La phase de parasitisme déprédateur a évolué vers une symbiose dans laquelle l'hôte ne semble pas jouer le rôle d'une victime. Comment expliquer cette apparente inocuité du germe, cette longue tolérance du parasite par l'hôte ? Est-elle le fait d'une diminution de virulence de l'hématozoaire ? Ou bien l'organisme a-t-il acquis un état de résistance nouveau qui lui permet de tenir en respect le parasite ?

C'est pour tenter de répondre à ces questions qu'il convient de se tourner vers les régions où le paludisme sévit à l'état d'endémie permanente. Le comportement des sujets constamment soumis à des réinfestations et dont les moyens de défense sont sûrement modifiés par les atteintes antérieures doit nous apporter un élément capital dans l'étude de ce problème et nous permettre peut-être d'éclaircir celui des incubations prolongées.

CHAPITRE II

FAITS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La vie des anophèles étant étroitement liée aux conditions climatiques, le jeu des saisons a sur leur développement et leur pullulation une importance primordiale. On conçoit donc que l'on puisse distinguer des régions à endémie paludéenne saisonnière, où la vie active de l'anophèle n'est possible qu'à certains moments de l'année, et des régions à endémie permanente où les contacts entre l'Homme et le Moustique ne sont presque jamais interrompus, créant ainsi des possibilités continues d'infestation.

Ces conditions se trouvent réalisées dans la plupart des régions tropicales, mais surtout en Afrique (Bagster Wilson [75]), en Indochine méridionale (Mesnard et Farinaud [45], Delbove [22]), ainsi que chez certaines tribus du Nord de l'Hindoustan (Christophers [11]) et de l'intérieur de la Guyane hollandaise (Swellengrebel [63]).

Or, tous les auteurs ont remarqué la grande résistance à l'infestation paludéenne des indigènes adultes de ces régions : ils ont tous les attributs de la santé, une rate à peine percutable, et ne présentent qu'une parasitémie très faible. « Ce n'est pas le moindre étonnement, écrit Blanc [5], pour le nouvel arrivant, que de voir la santé remarquable des Noirs Africains dans les régions où le

paludisme sévit de façon redoutable. » Mesnard et Farinaud [45] écrivaient en 1937 : « Les adultes Moïs ne présentent que des manifestations frustes de la maladie et supportent impunément en apparence les réinfections multiples auxquelles ils sont exposés ».

Des enquêtes épidémiologiques approfondies ont permis de déterminer les modalités d'établissement et le degré d'efficacité de cet état de résistance.

CAS DE L'INDIGÈNE QUI NAIT ET VIT DANS UNE MÊME RÉGION ENDÉMIQUE

La plupart du temps, sinon toujours, l'enfant, sans protection d'aucune sorte, est fatalement livré dès les premiers jours de la vie à la piqûre d'anophèles infestants. Il ne doit pas tarder à être la proie des hématozoaires dont l'apport sans cesse renouvelé favorise un parasitisme intensif. Il est classique, en effet, d'admettre qu'une sorte de sélection naturelle s'opère dès le plus jeune âge et que l'état de résistance de l'adulte ne s'acquiert qu'au prix d'une mortalité infantile considérable. En réalité, il ne semble pas toujours en être ainsi, car s'il n'y a aucun doute que les enfants nés dans les régions hyperendémiques n'aient à traverser une crise sérieuse, celle-ci ne se manifeste pas toujours très gravement et n'entraîne pas la mort aussi souvent qu'on pourrait le penser.

Dès 1915, Clark remarquait à Ancon (Panama) qu'il était extrêmement rare de trouver à la morgue des enfants de moins d'un ou deux ans morts de paludisme. En 1937, le même auteur constatait que les enfants y jouissent d'une protection à peu près totale contre le paludisme pendant les deux premiers mois de la vie. Il ne trouvait aucun nourrisson porteur de parasites avant le troisième mois, et le taux de parasitémie moyen de ce village n'était même

pas atteint à un an. Bagster Wilson (1936), dans le Tanganyka, note que presque tous les examens de sang des enfants de moins d'un mois de la région côtière de Tanga sont négatifs. L'état général de ces nourrissons est excellent, et ils sont même très souvent en meilleure santé que leur mère. Strickland et ses collaborateurs, au cours d'une enquête pratiquée dans une région hyperendémique du Nord du Bengale, estiment que l'âge des enfants subissant leur premier accès de paludisme se situe entre trois et quatre mois.

De tels faits, cités par Covell [21], sont en faveur d'un état de résistance temporaire hérité passivement de la mère. C'est, en tout cas, l'opinion des auteurs qui ont rapporté ces observations et qui n'ont pu trouver d'autres causes à cette résistance à l'infestation paludéenne pendant les premiers mois de la vie.

L'avenir immédiat de ces enfants nés en région hyperendémique a été bien étudié par Garnham [29] chez les indigènes du Kenya. Dès l'âge de six mois, un tiers à la moitié environ des nourrissons sont infestés par *P. falciparum,* et un quart par *P. malariæ.* Tous le sont par *P. falciparum* à l'âge d'un an, et presque tous par *P. malariæ* à trois ans. Fait important, les symptômes du paludisme infantile sont généralement bénins : Garnham n'enregistre que 10 % des cas graves. 75 enfants ont été examinés périodiquement pendant deux ans : seule une défaillance passagère de l'état général, sans perte de poids chez un tiers d'entre eux, marque la première attaque du paludisme. Six d'entre eux sont morts avant deux ans, mais un seul du paludisme. Enfin, 52 autopsies ont pu être pratiquées sur des jeunes sujets qui avaient montré du *Plasmodium* de leur vivant, et dont on aurait pu normalement attribuer la mort à l'infection palustre : 17 seulement révélèrent que celle-ci était bien la cause du décès.

Les résultats d'une enquête menée par Swellengrebel [64] dans un village de la Guyane hollandaise sont moins

optimistes. La proportion des sujets infestés s'établit, suivant les âges, de la façon suivante :

— 80 % des nourrissons, dont la moitié gravement;

— Presque tous les jeunes enfants, dont 4 sur 5 gravement;

— Presque tous les enfants d'âge scolaire, dont un tiers gravement;

— 75 % des jeunes gens, dont un tiers gravement.

Dans tous les cas, c'est au cours de la deuxième enfance que l'infestation atteint son acmé, aussi bien en ce qui concerne le nombre des cas que leur gravité. Ces deux aspects collectifs de la maladie sont mis en évidence par les chiffres élevés des indices endémiques. Ceux que l'on utilise le plus fréquemment pour évaluer la gravité de l'infestation dans une collectivité sont :

— L'indice splénique, qui est le pourcentage des rates augmentées de volume;

— La taille moyenne de la rate hypertrophiée (« average enlarged spleen » de R. Ross);

— L'indice plasmodique, qui est le pourcentage des paludéens révélés par la recherche directe des parasites.

Chez les enfants de deux tribus Moïs du Sud-Indochinois, Delbove [22] a pu dresser la statistique suivante :

	Indice splénique	Indice plasmodique
Kohos	88,5 %	73 » %
Stiengs	86 » %	73,7 %

Il faut souligner que ces splénomégalies infantiles sont en général importantes, dépassant parfois la ligne bisiliaque. Toujours chez les mêmes enfants, les mensurations spléniques faites suivant la notation de Noël Bernard ont donné à Delbove les résultats suivants :

Rates 0 et 1	9,6 %
Rates 2	33,2 %
Rates 3	38,6 %
Rates 4 et 5	18,6 %

Par la suite, et dès le début de l'adolescence, on constate la réduction de la splénomégalie, ainsi que la diminution de l'indice splénique. Parallèlement, et quoique les possibilités d'infestation demeurent les mêmes, il est de plus en plus difficile de mettre en évidence les hématozoaires dans le sang des jeunes gens : la courbe de l'indice plasmodique s'infléchit elle aussi. Voici, par exemple, les résultats d'une enquête effectuée en 1951 par Jonchère et Pfister [38], en Haute-Volta, Côte d'Ivoire et Guinée, chez les enfants de zéro à quatorze ans, divisés en six groupes suivant leur âge :

Age	Indice splénique	Rate hypert. moy.	Indice plasmodique
0 à 6 mois.....	30,9 %	1,6	54,3 %
6 mois à 2 ans.	79,3 %	1,7	79,6 %
2 à 4 ans.....	84,1 %	1,6	89 » %
4 à 10 ans.....	77,6 %	1,5	81,4 %
10 à 14 ans.....	51,7 %	1,29	67 » %

Et les auteurs ajoutent : « Les symptômes cliniques des enfants examinés sont absolument nuls (splénomégalie exceptée). Ces sujets ne sont ni fébriles, ni hypotrophiques. Leur état général paraît excellent, leur activité normale. Il s'agit bien de porteurs sains ».

Tous ces indices atteignent leur minimum à l'âge adulte.

Le tableau que nous offre une collectivité adulte des régions hyperendémiques est donc totalement différent de celui qui vient d'être décrit chez les enfants. Les chiffres cités par Delbove dans son étude des peuplades Moïs de l'Indochine méridionale évoquent clairement cette opposition :

	Indice splénique	Indice plasmodique
Kohos	42 » %	23,5 %
Stiengs	36,1 %	44,6 %

Rates 0 et 1	58,7 %
Rates 2	30 » %
Rates 3	9,8 %
Rates 4 et 5	1,5 %

Les grosses splénomégalies deviennent rares et cèdent le pas aux petites rates à peine perceptibles. De plus, ces hommes, tout en restant la proie des anophèles infestés, sont vigoureux, capables de mener une vie normale et de fournir quand il le faut des efforts violents. Le paludisme ne semble plus exercer sur eux les ravages auxquels on pourrait s'attendre.

Pour en arriver là, il faut évidemment que l'individu puisse faire les frais de cet équilibre vital avec le parasite : la misère, la famine, toutes circonstances le mettant en état de moindre résistance sont des facteurs qui l'empêchent de s'adapter, de « mettre ses réactions organiques au diapason des attaques du germe ». De telles conditions de vie favorisent l'apparition de la cachexie palustre, que vient parfois interrompre un accident aigu.

Cet état de résistance, une fois établi, n'est pas d'une solidité à toute épreuve : il peut être sujet à des fléchissements. « L'indigène adulte, même en santé parfaite, écrit Blanc [5], est parfois livré à une maladie fébrile qui survient à l'occasion d'une fatigue ou d'un excès quelconque, et dont l'étiologie est donnée par la présence d'hématozoaires dans le sang circulant. » Les auteurs ont énuméré de nombreux facteurs capables de réveiller ce paludisme latent : tels sont le refroidissement, le surmenage, la sous-alimentation, une infection intercurrente. Ces faits fournissent ainsi la preuve que cette latence n'est pas due à une diminution de virulence du germe, mais à une résistance acquise plus grande du paludéen.

Il apparaît donc comme certain que la plupart des individus arrivés à l'âge adulte opposent une résistance appréciable à la marche de l'endémie. Tout se passe comme si

l'indigène des régions hyperendémiques tolérait remarquablement son paludisme et ne réagissait plus aux nouvelles agressions.

CAS DE L'INDIGÈNE TRANSPLANTÉ

Des circonstances nouvelles, nées de la vie moderne, telles que le travail sur les chantiers, le recrutement militaire et, surtout, l'incidence mondiale du dernier conflit ont permis d'obtenir des renseignements précieux sur le devenir de la résistance acquise par l'indigène lorsque celui-ci est transplanté hors de son pays d'origine. Tous les observateurs sont d'accord sur *l'étroite spécificité* de cette résistance.

Il est rare que, dans une région donnée, les trois espèces de *Plasmodium* aient une importance égale. L'une d'elle est en général prédominante, parfois de beaucoup, et assure à elle seule l'entretien de l'endémie. On ne peut encore affirmer en toute certitude si ce fait est dû à l'adaptation particulièrement harmonieuse entre un hématozoaire et l'insecte vecteur, ou s'il résulte d'une sorte d'immunité raciale de l'indigène vis-à-vis des autres espèces. Toujours est-il que, dans la plupart des régions de forte endémie, *P. falciparum* tient une place prépondérante (Swellengrebel [64], Delbove [22], Schwetz [52]).

Mais d'une région à une autre, même si elles sont voisines, des variations peuvent modifier le tableau parasitologique de l'endémie, au point de mettre en défaut la résistance de l'individu : un sujet provenant d'une région où l'endémie paludéenne est entretenue par un *Plasmodium* donné, se comportera comme un sujet neuf vis-à-vis d'une autre espèce, si elle prédomine dans une zone où il est nouveau venu. Il semble que cette résistance ne se développe qu'à l'égard de l'hématozoaire le plus virulent ou, ce qui revient au même, le plus fréquemment inoculé, comme si des réinfestations répétées étaient nécessaires à l'élaboration de

la défense organique. Cette spécificité explique les graves bouffées épidémiques qui peuvent survenir sur un chantier ou dans une garnison à la suite d'un déplacement ou après l'arrivée d'un groupe important d'individus non prémunis contre l'espèce locale.

Le caractère spécifique de cette tolérance peut se manifester encore plus étroitement, ne s'exerçant même plus à l'égard d'un espèce de *Plasmodium*, mais seulement d'une souche déterminée de cette espèce. L'observation de Butler et Sapero [8] en fournit un exemple typique. On sait que le noir du Sud des Etats-Unis témoigne d'une tolérance remarquable à l'égard des souches de *P. vivax* auxquelles il est habituellement exposé. Or, un groupe de noirs américains originaires des Carolines et de la Géorgie et cantonnés durant la dernière guerre dans les îles très paludéennes du Pacifique méridional, s'est montré aussi sensible que les Américains blancs aux souches locales de tierce bénigne contre laquelle ces noirs n'ont accusé aucune résistance de race : la fréquence des primo-infections et des rechutes, la durée de l'incubation, la gravité des accidents cliniques ont été sensiblement les mêmes chez les uns et chez les autres. Au contraire, les indigènes mélanésiens tolèrent parfaitement ces mêmes souches locales de *P. vivax*.

James et ses Collaborateurs (cités par Sergent [55]) ont observé les mêmes faits pour *P. falciparum*. Le caractère racial de cette tolérance explique que les indigènes d'un pays paludéen, prémunis contre un *Plasmodium* local, puissent être infectés par un *Plasmodium* de même espèce mais d'une autre origine.

Il explique aussi, selon certains auteurs (Napier [47]) l'origine des rechutes : le retour successif des accès fébriles serait dû à l'inoculation simultanée de souches différentes d'une même espèce de parasites. Chaque rechute serait suivie d'une immunité contre la souche qui l'a provoquée,

mais non contre les autres, restées dans l'organisme à l'état de formes réticulo-endothéliales. La série des rechutes cesserait lorsque, toutes les souches inoculées ayant déterminé des accidents fébriles, le sujet infecté aurait acquis l'immunité contre toutes.

Enfin, l'indigène des régions hyperendémiques peut être transplanté dans un pays sain, indemne de paludisme. En l'absence de réinfestations, il y guérit très vite, se débarrassant de ses hématozoaires en deux ou trois ans au maximum : la guérison parasitologique vient compléter la tolérance clinique. Mais le jour où ce sujet guéri regagnera son pays d'origine ou toute autre région paludéenne, il fera à la première inoculation un accès de paludisme aigu normal : la résistance acquise au cours de l'enfance a disparu avec les parasites, et l'homme est devenu un sujet neuf susceptible de contracter à nouveau la maladie.

COMPORTEMENT DE L'EUROPÉEN

L'enfant européen qui naît en région d'endémie paludéenne se comporte rigoureusement comme l'enfant indigène s'il n'est pas protégé. De même, l'Européen qui arrive à l'âge adulte dans de telles régions aurait le sort de l'enfant indigène qui vient d'y naître, si les mesures de prophylaxie chimique ou mécanique n'étaient appliquées. Quand cette prophylaxie était méconnue, la morbidité et la mortalité étaient considérables, et les expéditions coloniales, militaires ou agricoles rencontraient dans la malaria leur plus sûr obstacle. L'immunité naturelle contre le paludisme est exceptionnelle, et l'on cite comme l'exemple rare le cas de l'explorateur Stanley.

INTERPRÉTATION DES FAITS

Un parasitisme harmonieux caractérise manifestement les populations des régions d'endémie permanente, donc

soumises à des réinfestations continues. Il ne semble pas que ce soit un caractère attaché à une race, mais plutôt lié à un ensemble de conditions économiques et sociales.

Il paraît être le résultat de la présence continuelle du parasite dans le sang. Pour Swellengrebel [64], ce parasitisme harmonieux ne peut s'établir que si un insecte vecteur parfait maintient une circulation pratiquement ininterrompue du Moustique à l'Homme et de l'Homme au Moustique : ce vecteur idéal ne pourrait être qu'*Anopheles gambiæ*.

Comme l'indique, en effet, le comportement de l'indigène transplanté en zone saine, l'éradication totale du parasite de l'organisme non suivie de réinfestations détruit la résistance ainsi acquise de l'adulte et l'empêche de se développer chez l'enfant.

Deux éléments au moins entreraient en jeu dans ce processus d'immunisation : l'un, spécifique, inné, qui permet à l'enfant autochtone de s'opposer à l'expansion d'un parasite déterminé et pour lequel on pourrait invoquer l'inaptitude de l'hôte à permettre le développement du parasite; l'autre, global, acquis après de multiples réinfestations, mais toujours plus manifeste, semble-t-il, vis-à-vis du même parasite. C'est ce double mécanisme qui est invoqué par Swellengrebel [63] pour expliquer la tolérance des noirs africains à l'infestation palustre.

Garnham [29] pense que, chez l'enfant des régions hyperendémiques, trois formes d'immunité exercent leur action protectrice : une immunité phylogénétique ou raciale qui, héréditaire, subsiste probablement toute la vie et protège l'individu dans une certaine mesure; une immunité passive, également héritée, transitoire celle-là et qui ne défend le nouveau-né que pendant deux ou trois mois; enfin, une immunité acquise ou prémunition. Dans les régions de faible endémicité, il n'y aurait ni immunité de race, ni immunité passive transmise — les mères étant atteintes en plus petit nombre et moins gravement — pour

protéger l'individu pendant l'acquisition de la prémunition : ainsi s'expliquerait que le paludisme y soit plus grave et plus souvent mortel.

Il serait vain de tirer de plus amples conclusions de la simple observation des faits. Seule une étude expérimentale minutieusement menée nous permettra peut-être de préciser la nature et le mécanisme intime de cet état de résistance.

CHAPITRE III

FAITS EXPÉRIMENTAUX

L'étude expérimentale du paludisme peut être conduite chez l'Homme et chez l'Animal. Certes, les paludismes animaux sont causés par des hématozoaires qui ne sont pas pathogènes pour l'Homme : chaque espèce animale est électivement sensible à un ou plusieurs *Plasmodiums* et plus ou moins indifférente aux autres. Mais cette diversité des agents pathogènes n'entraîne pas avec elle des différences cliniques notables : l'évolution générale du paludisme avec sa période d'incubation, sa crise aiguë et sa phase chronique, est la même chez l'Oiseau, le Rat, le Singe et l'Homme. C'est que la biologie de tous les *Plasmodiums* est probablement la même. Cette similitude pathologique a d'ailleurs été souvent mise à profit, en particulier pour l'étude de l'action des médicaments antipaludiques.

Chez l'Homme, l'étude expérimentale a pu être faite, dans certains cas, sur des volontaires. Nous ajouterons à ces observations particulièrement intéressantes les enseignement tirés de l'impaludation thérapeutique utilisée dans certaines maladies du système nerveux : la rigueur avec laquelle cette méthode est pratiquée, ainsi que les contrôles faciles qu'elle permet, lui donnent la valeur d'une expérience.

Nous nous attacherons surtout, dans ce chapitre, aux

faits expérimentaux qui démontrent l'existence d'un état immunitaire chez le sujet impaludé. Mais nous ajouterons quelques mots à propos de l'influence de certains facteurs sur l'évolution de la maladie, évoquant ainsi le rôle du terrain sur l'installation de l'immunité antipalustre.

EXISTENCE DE L'IMMUNITÉ ANTIPALUSTRE

A. — Paludisme aviaire

D'importants travaux ont été entrepris dès le début du siècle par l'Institut Pasteur d'Algérie et ont abouti, sous l'impulsion des frères Sergent, à la notion de prémunition.

Cette étude a porté exclusivement sur le paludisme des Oiseaux à *Plasmodium relictum*. Des canaris sont inoculés artificiellement avec diverses souches de *P. relictum* provenant de moineaux algériens. Ces canaris sont gardés dans de petites cages grillagées placées dans des locaux également grillagés, de façon à éviter toute contamination naturelle par piqûre de l'insecte vecteur.

La présence de parasites chez les canaris infestés est reconnue de trois façons :

— L'examen microscopique du sang de la circulation périphérique;

— Le résultat de l'inoculation à des canaris sains, indemnes, du sang obtenu par une saignée partielle ou une saignée totale;

— L'examen microscopique du sang profond et des viscères prélevés à l'autopsie.

Sergent [55] affirme que, de ces différentes techniques de décèlement de l'infestation, la seule qui donne des résultats indiscutables est l'inoculation à des sujets indemnes de la quantité entière du sang du sujet parasité prélevé par saignée totale. Le résultat d'inoculations d'une quantité moindre de sang obtenue par une saignée partielle ne permet pas de conclusion irréfutable.

Les résultats observés ont été les suivants :

1° Aucun canari domestique n'a opposé de résistance innée à l'inoculation de *P. relictum*. Après une courte incubation, la maladie se manifeste par une période d'accès aigus qui dure de huit jours à un mois;

2° Quand l'accès aigu a été bien surmonté, l'organisme tolère pendant longtemps la présence du *Plasmodium* qui reste latent. Au cours de cette infection latente métacritique, des rechutes parasitaires très faibles peuvent se produire de loin en loin, sans provoquer de symptômes morbides. Il s'est établi un état d'équilibre entre l'organisme et le parasite hébergé : le canari a repris toute sa santé, c'est un porteur sain de germes dont la rate reste longtemps hypertrophiée. Dans des cas très rares, cependant, les rechutes parasitaires peuvent être intenses et s'accompagner de rechutes cliniques graves : celles-ci se produisent parfois à l'occasion d'une infection intercurrente, mais leur cause peut aussi rester inconnue;

3° Plus d'un millier de canaris, au stade chronique de leur paludisme, ont été réinoculés avec des hématozoaires virulents : aucun d'eux n'a présenté d'accès aigu comparable à l'accès de première invasion des canaris neufs servant de témoins, inoculés en même temps et aux mêmes doses. On ne voit même pas apparaître, en général, de parasites dans le sang périphérique des oiseaux réinoculés. Sergent a observé des canaris supportant quatre réinoculations en quatre mois, cinq en trois mois, cinq en cinq mois, six en dix mois, dix en trois mois, sans jamais présenter de parasites un seul jour, tandis que les témoins, à raison d'un témoin par réinoculation, présentèrent tous des accès parasitaires extrêmement violents auxquels ils succombèrent dans la proportion de 54,3 %;

4° Cet état réfractaire s'installe toujours rapidement : Sergent [60] l'aurait mis en évidence au cours de l'accès aigu de première invasion, parfois même encore plus tôt,

au cours de l'incubation (jusqu'à deux jours avant le début de l'accès). Dans ce cas, la réinoculation peut faire apparaître une très courte rechute parasitaire avec de très rares *Plasmodiums* dans le sang;

5° Lorsque des Oiseaux ont guéri de leur infestation latente et qu'ils se sont complètement débarrassés de leurs parasites, ils ne résistent pas à une nouvelle inoculation. L'expérience montre que, dans ce cas, ils font un accès aigu aussi violent que celui que présentent des canaris neufs, témoins;

6° La durée de cet état réfractaire contemporain de l'infestation latente métacritique est très variable. Sur les quelques 6.000 canaris élevés par l'Institut Pasteur d'Algérie, la durée minimum observée a été de douze mois. Par contre, Sergent a constaté dans un cas la persistance de l'infestation latente pendant plus de cinq ans. C'est, en effet, soixante et un mois après avoir été inoculé que le canari 5.356 a eu une rechute de paludisme, pendant six jours, qui s'est terminée par la mort avec de nombreux parasites dans le sang du cœur et des viscères;

7° La spécificité de cette résistance a été démontrée par des expériences qui ont permis de caractériser, grâce à l'épreuve des réinoculations croisées de Laveran et Mesnil, plusieurs espèces différentes de *Plasmodium* chez les passereaux.

C'est à cet état de résistance, contemporain d'une infection chronique, mais qui ne subsiste pas après la guérison, que Sergent et ses collaborateurs [57] ont donné le nom de prémunition. S'ils ont créé un terme nouveau pour cette forme d'immunité, c'est seulement pour des commodités de langage et sans préjuger aucunement de son mécanisme. Nous verrons d'ailleurs comment cette notion de prémunition peut être étendue à d'autres maladies de l'Homme ou de l'Animal dont l'évolution clinique se caractérise aussi par une longue période d'infection latente métacritique.

B. — Paludisme des Rongeurs

Il ne semble pas qu'on ait pu mettre en évidence chez d'autres espèces animales une résistance antipalustre aussi nettement systématisée à la suite d'une première inoculation.

Coradetti [19], étudiant l'évolution du paludisme à *P. berghei* chez le Rat, constate bien l'apparition d'une immunité protégeant l'animal contre une réinoculation avec une souche homologue, mais son existence survivrait à la guérison clinique et parasitaire. En effet, vingt-huit à cinquante jours après la fin de la première crise, la recherche d'hématozoaires reste négative : or, la durée de cette immunité ne serait jamais inférieure à deux cent cinq jours après l'accès aigu de première invasion.

Le résultat négatif des examens de sang, même pratiqués en grand nombre, est-il une preuve suffisante de l'inexistence d'une infection latente ? Nous ne le pensons pas, surtout si, comme certains auteurs l'admettent, la présence d'une petite quantité de parasites dans le sang périphérique suffit à entretenir cet état réfractaire. Des rechutes viennent parfois démontrer rétrospectivement l'évolution d'une infection latente que des examens microscopiques de sang, répétés pendant des mois, avaient été incapables de déceler (Sergent et Parrot [55]).

Vincke et Van den Bulcke [73] sont parvenus à des conclusions analogues : 94 % des rats inoculés par voie intra-péritonéale font un paludisme grave qui emporte la moitié d'entre eux au bout de dix à quatorze jours. L'autre moitié guérit spontanément, avec disparition des parasites en vingt-quatre à trente jours. Parmi ces derniers, un petit nombre seulement fait preuve d'une résistance à l'inoculation avec une souche homologue pendant une période d'au moins cent vingt et un jours. Plus tard, une certaine susceptibilité se manifeste à nouveau, sans cependant que la réinoculation entraîne de symptômes graves.

C. — Paludisme des Singes

Les travaux sur le paludisme des Singes ont permis de constater chez eux aussi l'existence d'une immunité acquise antipalustre.

A cet égard, l'observation de Maier et Coggeshall [42] est pleine d'intérêt, car elle concerne des *Macacus rhesus* infestés avec *P. knowlesi,* mais qu'on a complètement débarrassés de ce parasite par une cure de sulfathiazole instituée au moment où l'infection est passée à la phase chronique latente. Il s'agit donc d'animaux guéris, au double sens clinique et parasitologique du terme.

Les résultats des réinoculations varient suivant l'ancienneté de la stérilisation et peuvent être résumés ainsi :

— Trois à quatorze semaines après la stérilisation, deux Singes sur trois ne se réinfestent pas;

— Quinze à quarante-neuf semaines après la stérilisation, tous les animaux réagissent à la nouvelle inoculation, mais ne présentent que des formes cliniques bénignes ou d'intensité moyenne;

— Au delà de cinquante semaines, près de la moitié des réinoculations sont mortelles. Notons que le paludisme à *P. knowlesi* est presque toujours mortel chez le Singe neuf.

Ces faits permettent aux auteurs de conclure à l'existence d'une immunité vraie contre *P. knowlesi* chez les Singes : cette immunité serait souvent complète pendant les premiers mois; elle resterait partielle, préservant toujours de la mort, mais non de la maladie, pendant près d'un an. Sa durée est indépendante de celle de l'infection chronique jusqu'à la stérilisation médicamenteuse. Enfin, cette immunité n'apparaîtrait pas chez les Singes qu'on a stérilisés au stade de l'infection aiguë.

L'intérêt de ces travaux est de montrer que le paludisme des Singes peut conférer, en plus d'une simple prémunition entretenue par la présence du parasite dans l'organisme,

une véritable immunité indépendante d'une infection latente. Mais avons-nous ici des raisons suffisantes de croire à l'inexistence de cette infection latente ?

Coggeshall affirme que les sulfanilamides et leurs dérivés sont capables de guérir radicalement le paludisme à *P. knowlesi* avec éradication totale du parasite. En effet, les Singes ainsi traités n'ont jamais accusé de rechutes, même après la provocation impérieuse qu'est la splénectomie. Cet argument essentiel, parmi d'autres dont la valeur est moindre, doit nous convaincre que nous avons affaire ici à des animaux complètement guéris, et que l'immunité constatée chez eux est une immunité résiduelle, probablement d'ordre humoral.

D. — Paludisme de l'Homme

Malgré l'intérêt des observations que nous venons de rapporter, il ne faut pas oublier que nous ne pouvons en étendre sans réserves les résultats à l'étude des paludismes humains.

La même remarque s'impose à propos de la malariathérapie, que l'on peut considérer comme un paludisme expérimental : il existe des différences certaines entre la maladie expérimentale et la maladie naturelle. Le mode d'inoculation joue à lui seul un rôle très important : des piqûres de moustique peuvent être infestantes dans des cas où l'injection de sang virulent est restée négative.

Cependant, certaines expériences ont pu être faites sur des volontaires exposés aux piqûres d'anophèles infestants : leur paludisme se développe alors comme une maladie quasi naturelle.

Tous les auteurs ayant une certaine pratique de la malariathérapie ont observé que des échecs soldaient trop souvent les tentatives d'impaludation, quel que soit le mode d'inoculation employé : l'accès de fièvre recherché ne se produit pas, comme s'il était contrarié par une immunité du sujet à l'égard de l'hématozoaire. Cette immunité a pu

se développer soit à la faveur d'une première atteinte naturelle chez les sujets provenant de régions paludéennes, soit au cours même de l'impaludation artificielle, à la suite des premières inoculations.

Ciuca et ses Collaborateurs [16], en 1929, observent en moyenne 50 % d'échecs chez des malades originaires de régions paludéennes d'Europe centrale. Chez ceux qui réagissent à l'inoculation, l'immunité apparaît au cours du traitement et, après la quatrième inoculation, les auteurs auraient enregistré 100 % d'échecs. Ces sujets, ainsi prémunis contre une souche de *P. vivax*, résistent à la transfusion de 65 à 230 cm^3 de sang virulent porteur de la même souche.

Plus récemment, Ciuca et d'autres Collaborateurs [14 et 15] ont constaté que des malades originaires de régions de Roumanie indemnes de paludisme sont plus sensibles à l'impaludation thérapeutique que d'autres provenant d'une région paludéenne. Cette susceptibilité s'est manifestée par une réceptivité plus grande, une incubation plus courte, une densité parasitaire plus forte, ainsi que par une résistance plus marquée aux médicaments schizonticides. Les auteurs l'ont observée respectivement pour les trois *Plasmodiums* de l'Homme, et quel que soit le mode d'inoculation (injection de sang virulent par voie intraveineuse ou piqûre de moustique).

L'étroite spécificité de cette résistance a été démontrée dans la malariathérapie, comme pour le paludisme naturel. James [36] l'a établie, dès 1931, en utilisant une souche de *P. vivax* de l'Hôpital de Whitingham et une autre provenant de la Guinée anglaise. De même, en 1949, Yount et Coggeshall [78] aboutissent à des conclusions identiques en pratiquant des réinoculations croisées avec la souche Chesson et la souche Sainte-Elisabeth.

Ces derniers ont voulu, de plus, montrer que cet état de résistance pouvait survivre à la guérison parasitaire. En

fait, on se heurte toujours, dans le paludisme de l'Homme, à l'absence d'un critère valable de l'inexistence d'une infection latente. Certes, les doses utilisées par les auteurs suffisent en principe largement à guérir un paludéen : 0,06 g. de pentaquine et 2 g. de quinine par jour pendant seize jours. Mais on connaît la résistance très grande des formes exoérythrocytaires aux médicaments antipaludéens classiques. C'est pourquoi, même si des malades ainsi traités n'ont accusé, à la suite d'une réinoculation de sporozoïtes, qu'un accès parasitaire sans fièvre, avec disparition spontanée des parasites du sang périphérique deux fois sur trois, on ne peut admettre sans réserves le point de vue de ces auteurs. Ceux-ci, d'ailleurs, constatent que cette immunité, qu'ils appellent résiduelle, disparaît rapidement.

On a proposé, pour assurer le diagnostic du paludisme latent, de provoquer des rechutes en affaiblissant l'organisme et en réveillant l'activité de l'hématozoaire. Cette pratique de la « provocation » s'appuie sur des faits que nous avons exposés plus haut : certaines récidives à longue échéance ont été expliquées par l'intervention de facteurs néfastes pour l'organisme ou, au contraire, favorables pour le parasite.

En réalité, les techniques essayées (physiques, chimiques, médicamenteuses...) ne donnent pas toujours de résultats satisfaisants.

C'est qu'une telle hypothèse, pour séduisante qu'elle soit, n'éclaire qu'un petit nombre de cas. Bien souvent, les rechutes se produisent sans qu'aucune cause apparente puisse les expliquer. De nombreux auteurs se sont même élevés avec force contre cette théorie : Korteweg (Pays-Bas, 1920) et Bijlmer (Nouvelle-Guinée, 1920-1921) ne voient dans ces faits qu'une pure coïncidence. L'opinion de Winckel [77], qui cite ces auteurs, est formelle : « Quand il s'est développé chez un malade un certain degré de résistance à l'infection paludéenne..., il n'est pas possible (ou il

est excessivement rare) de causer la fièvre ou l'apparition de parasites, ou les deux ensemble, par des moyens provocateurs ».

Rechutes et immunité apparaissent donc comme deux aspects d'un même problème. En effet, si l'on se rallie à l'opinion de Winckel, n'est-on pas en droit de penser qu'une récidive, lorsqu'elle se produit chez un malade qui avait jusque là manifesté une résistance efficace à tous les moyens provocateurs, n'est autre chose que l'expression d'un fléchissement de l'état immunitaire ? Mais il faut bien reconnaître, qu'ayant ainsi reculé le point d'interrogation, nous ne savons pas pour cela mieux y répondre.

Des contraintes étroites limitent évidemment l'expérimentation sur des malades dont l'affection neurologique évolue pour son propre compte. Mais les recherches effectuées sur des volontaires ont permis de préciser certains aspects de l'immunité, particulièrement en ce qui concerne sa durée et ses conditions d'établissement.

Ciuca et ses collaborateurs [13] ont publié les résultats d'une étude sur *la durée de l'immunité acquise* antipalustre. Elle est variable suivant le parasite en cause. L'immunité acquise vis-à-vis de *P. malariæ* est constatée chez huit sujets sur treize pendant cinq, six et même dix années après la dernière inoculation. Dans les infestations à *P. vivax* et *P. falciparum*, et surtout pour ce dernier, l'immunité est moins fréquente et de plus courte durée. Les critères de l'immunité sont, pour les auteurs : l'absence de réaction clinique, la négativité parasitologique du sang, enfin l'échec de l'inoculation à un receveur neuf du sang du sujet en expérience.

Les conditions d'établissement de cette immunité ont été bien mises en évidence par les travaux de Raffaele et Pampana [49]. Dix sujets indemnes ont été inoculés par voie intraveineuse ou intramusculaire avec une souche de

P. vivax. Chez deux d'entre eux, servant de témoins, on a laissé évolué spontanément la maladie. Un troisième a été soumis à un traitement prophylactique à partir du sixième jour suivant l'inoculation et pendant vingt-six jours, à raison de 0,40 g. de quinine par jour. Les sept autres ont été traités par la quinine, aux doses de 0,40 g. à 1,50 g. par jour pendant cinq jours, mais seulement après avoir présenté un ou plusieurs accès fébriles. Tous ont été réinoculés avec la même souche environ cent jours plus tard.

Le sujet soumis à la quininisation prophylactique s'est comporté comme un sujet neuf, réagissant vivement à l'inoculation par un accès aigu classique.

Les malades traités avant le quatrième accès fébrile n'ont manifesté également aucune résistance à la réinoculation, bien que les parasites aient été présents dans le sang périphérique pendant trois semaines environ.

Par contre, les malades dont le traitement n'a été entrepris qu'après le quatrième accès, se sont montrés tout aussi résistants que les deux témoins guéris spontanément.

Il semble donc qu'une période d'infection aiguë soit nécessaire pour que s'établisse l'immunité, comme si l'organisme ne pouvait élaborer ses moyens de défense qu'à la faveur d'une lutte violente. Semblable constatation, nous l'avons vu, a été faite chez l'animal. En outre, cette résistance à la réinfestation correspondrait plus à une immunité vraie qu'à un état de prémunition si, comme les auteurs le pensent sans en apporter la preuve, la quinine a éliminé tous les parasites.

La même remarque a été faite par Blackburn [4] à la suite d'expériences effectuées à Cairns (Australie). Les sujets inoculés de tierce bénigne par piqûre de moustiques ne présentent une résistance antipalustre qu'après une longue période de paludisme actif, fébrile, de paludisme-maladie; le paludisme-infection, le paludisme latent d'emblée ne la procure pas ou peu.

L'auteur a également soumis certains sujets à une prophylaxie médicamenteuse suffisante, d'après lui, à débarrasser la circulation périphérique des parasites, mais sans action sur les formes exoérythrocytaires. Or, ces sujets ont présenté, après l'arrêt de ce traitement, des accès fébriles typiques. Il en conclut que seuls les trophozoïtes sont capables de conférer l'immunité. Celle-ci atteindrait un degré d'autant plus élevé que les poussées trophozoïtiques, ou accès parasitaires, ont été plus violentes et plus nombreuses.

La mise en jeu des réactions immunitaires semble donc conditionnée, dans la plupart des cas, par la présence dans le sang périphérique de l'hématozoaire, à l'égard duquel la défense de l'organisme se bornerait, au début, à une simple tolérance. Blackburn fait de cette tolérance le premier temps de l'immunité qu'il décompose en deux étapes : à cette réaction moindre de l'hôte en présence d'un « volume d'infection » donné et dont la durée peut être très longue, succéderait une augmention de l'aptitude de l'hôte à limiter le « volume d'infection », et ce serait l'immunité vraie. Celle-ci serait le prolongement de la tolérance et subsisterait en dehors de toute parasitémie décelable. On peut alors penser que la tolérance est, dans un grand nombre de cas, la seule réaction possible de l'organisme, ce qui expliquerait les rechutes apparaissant sous l'influence d'inoculations plus massives.

Mais les conditions d'établissement du stade d'immunité vraie ne sont pas clairement déterminées : celle-ci est-elle liée à la gravité de la crise de primo-invasion et à la fréquence des réinfestations ? Ou bien son installation est-elle tributaire du terrain sur lequel évolue la maladie ?

L'étude de quelques facteurs susceptibles de modifier l'immunité antipalustre doit nous éclairer non seulement sur ce point, mais aussi sur la nature de cette immunité.

INFLUENCE DU TERRAIN SUR L'IMMUNITÉ

Nous avons évoqué plus haut la difficulté, sinon l'impossibilité, de faire apparaître des rechutes chez l'Homme paludéen ayant développé un certain degré d'immunité. Chez l'Animal, il existe un moyen de mettre en défaut la défense de l'organisme et de réveiller la virulence de l'hématozoaire jusque-là tenu en respect : c'est la *splénectomie*.

De très nombreux auteurs en ont étudié les effets sur l'évolution des paludismes animaux. Elle détermine dans tous les cas une aggravation de la maladie (Klinger [39], Fabiani et Collaborateurs [26]).

Chez le Rat (Rodhain [50]), la splénectomie, pratiquée du dixième au trentième jour après la disparition des parasites de la circulation périphérique, entraîne soit la mort dans un tableau d'infection brutale, soit seulement l'évolution vers la chronicité. Si l'ablation de la rate a précédé l'inoculation infestante, on voit, après une incubation écourtée, se développer en peu de jours une parasitémie importante qui détermine la mort de tous les animaux.

Cependant, Coradetti [19] pense que, même chez le Rat splénectomisé, l'immunité n'est pas totalement abolie, et que les éléments du système réticulo-endothélial des autres organes opposent une résistance suffisante pour préserver l'animal de la mort et parfois même pour déterminer l'échec d'une réinoculation.

C'est également l'opinion de Galliard et Lapierre [28] qui ont observé que les rechutes de paludisme à *P. berghei* provoquées chez le rat blanc par la splénectomie, présentent les mêmes caractères de durée et de bénignité que lors d'une primo-infestation chez le rat normal. La résistance acquise au cours de cette première invasion est suffisante pour que l'évolution de la maladie ne soit pas aussi grave que chez le Rat inoculé après splénectomie.

Des résultats semblables ont été obtenus chez les Oiseaux ou chez les Singes. Ils mettent clairement en évidence la participation de la rate au processus immunitaire. Kritschewsky et Demidowa (cités par les précédents) ont montré que c'est par l'intermédiaire du système réticulo-endothélial que la rate joue ce rôle : en effet, l'action des médicaments est plus efficace chez les Oiseaux normaux infestés avec *P. relictum* que chez ceux dont le système réticulo-endothélial a été bloqué par un colorant.

Cependant, il ne faudrait pas en déduire, ainsi que l'ont montré W. H. Taliaferro et ses Collaborateurs [66], que rate et médicaments agissent en synergie. Ces auteurs ont minutieusement établi le rôle de cet organe au cours d'une série d'expériences sur le paludisme à *P. gallinaceum* de Poulets traités par la quinine.

Selon eux, trois facteurs antimalariques agissent indépendamment les uns des autres pendant le traitement par la quinine : « l'immunité congénitale », « l'immunité acquise » et le médicament. La splénectomie augmente le taux de mortalité et la parasitémie, de façon égale chez les Poulets traités et ceux qui ne le sont pas. C'est pourquoi le rôle de la rate ne serait pas d'accroître l'action suppressive de la quinine, mais d'apporter un facteur antiparasitaire nouveau : ce facteur serait, au moins en partie, à la base de l'immunité acquise, comme le montre la réduction de celle-ci par la splénectomie. L' « immunité congénitale », qui n'est pas affectée par l'ablation de la rate, serait de nature différente.

Chez l'Homme, on a également observé les fâcheuses conséquences d'une splénectomie chez un paludéen, même ancien. « Beaucoup de décès post-opératoires chez les paludéens sont dus à l'apparition d'accès pernicieux déclenchés par le choc opératoire et qui, s'ajoutant à celui-ci, emportent le malade. » Tourenc [69], après avoir rappelé ces faits, montre que l'institution systématique d'un

traitement antipalustre pré et post-opératoire permet de réduire dans de grandes proportions cette cause de décès.

Dans le même ordre d'idée, Fabiani et ses Collaborateurs [25] ont étudié les effets de la *surrénalectomie* sur l'évolution du paludisme à *P. berghei* chez le rat blanc. Ils ont constaté que l'ablation des capsules surrénales provoque rarement chez l'animal non splénectomisé un réveil de l'infection latente. Par contre, si l'ablation de la rate a précédé celle des surrénales, celle-ci est régulièrement suivie d'un réveil de paludisme comme en avait provoqué la splénectomie.

Pour les auteurs, ces observations signent l'intervention des surrénales dans la prémunition. En fait, il est difficile de déterminer par quel mécanisme la surrénalectomie est la cause d'une rechute, mais une telle constatation est à rapprocher peut-être de l'action de ces glandes endocrines sur la contraction de la rate et aussi de leur atteinte souvent décrite dans le paludisme humain (Henry [32], Ciavaldini et Lartigue [12]).

Un autre aspect du terrain, dont l'influence est certaine sur le développement de l'immunité, concerne certains constituants du milieu organique dont la présence ou l'absence est capable de modifier nettement le cours de la maladie.

On conçoit, en effet, que le *Plasmodium* ait besoin, chez son hôte vertébré, d'évoluer dans un milieu favorable où il trouvera les éléments nécessaires à sa vie et à sa multiplication. N'a-t-on pas émis l'hypothèse que la résistance naturelle plus marquée que l'on a cru pouvoir déceler chez certaines races est due à la présence en trop petite quantité ou à l'absence d'un de ces éléments ? Ce phénomène peut expliquer aussi qu'une espèce de *Plasmodium* n'ait pas le même degré de virulence pour tous les animaux : chaque hématozoaire s'est en quelque sorte adapté à un milieu

intérieur particulier qui lui est devenu indispensable pour se développer.

C'est ainsi, par exemple, que *l'acide pantothénique* semble nécessaire, comme l'ont démontré Brackett et ses Collaborateurs (cités par Deschiens et Pick [23]), à l'évolution de la phase sanguine du paludisme aviaire à *P. gallinaceum*. Ces auteurs ont établi que des Poulets carencés en acide pantothénique, inoculés avec des schizontes de *P. gallinaceum*, présentent un paludisme beaucoup moins sévère que des Poulets normaux témoins, au point même que la phase sanguine de la maladie peut ne pas apparaître chez les animaux carencés.

Ces données ont incité Deschiens et Pick [23] à étudier l'action des *antagonistes* de l'acide pantothénique sur le paludisme à *P. gallinaceum*. Utilisant dans ce but l'acide para-amino-salicylique, ils ont constaté que son administration à des poules impaludées modifie dans le sens d'une nette amélioration le cours habituel de la maladie : les symptômes sont restés discrets et le taux de parasitémie moyen a été plus de cinq fois inférieur à celui des témoins. La période d'incubation a été plus longue, et la durée de la maladie écourtée de moitié par rapport aux Poulets non traités.

Nous avons cité cet exemple pour montrer l'influence que peuvent exercer sur le développement de l'hématozoaire les modifications du milieu biologique dans lequel il cherche à s'implanter.

Par quel mécanisme ces modifications agissent-elles ? Elles sont probablement la source de perturbations dans les échanges métaboliques du parasite.

C'est, en tout cas, de telles perturbations que l'on cherche à provoquer par certaines méthodes de traitement. Ainsi, l'hémochromatophénol est une préparation mise au point par Henry [31, 33] d'après les données physiopathologiques de la maladie paludéenne et destinée au traitement du

paludisme viscéral évolutif. Cette cure réunirait l'action des anticorps éventuellement présents dans le sérum de paludéens et l'action biologique de certaines substances, telles que l'acide phénique qui entre dans la composition de cette préparation et aurait pour but de gêner l'utilisation de l'oxygène par les hématozoaires.

Ces faits n'entrent pas, à proprement parler, dans le cadre de l'immunité acquise envisagée comme un processus de défense élaboré activement par l'organisme contre un germe déterminé. Ils peuvent, néanmoins, éclairer dans une certaine mesure l'un des aspects de la résistance naturelle qui, dans les cas les plus simples, n'est autre chose qu'un défaut d'adaptation du parasite à l'hôte.

CONCLUSION

Ainsi est établie sans conteste l'existence d'une immunité acquise antipaludéenne chez l'Homme comme chez l'Animal. Mise en évidence cliniquement par l'impossibilité de réinfester les sujets chez qui elle s'est développée, certainement liée à l'activité du système réticulo-histiocytaire, peut-être soumise à la constitution du milieu intérieur, il reste à savoir dans quelle mesure elle est l'expression d'une réaction humorale spécifique.

CHAPITRE IV

FAITS BIOLOGIQUES

Nous nous proposons d'étudier sous ce titre les modifications humorales spécifiques provoquées par la présence de l'hématozoaire dans le milieu intérieur de son hôte et, en particulier, celles qui traduisent l'élaboration d'anticorps spécifiques. Ceux-ci peuvent être mis en évidence de deux façons. L'une, indirecte, cônsiste à observer l'action du sérum de paludéen sur un antigène préparé artificiellement ou, si possible, naturel (réactions de floculation et de fixation du complément) : cette méthode permet d'affirmer l'existence d'anticorps spécifiques, mais ne renseigne pas sur leur rôle protecteur.

La seconde utilise des procédés plus directs grâce auxquels on cherche à déterminer le pouvoir protecteur du sérum de paludéen à l'égard de l'infestation paludéenne, ainsi que la nature des substances qui sont le support de cette activité préservatrice.

I. — MISE EN ÉVIDENCE D'ANTICORPS SPÉCIFIQUES

La recherche d'anticorps spécifiques au cours de l'infestation paludéenne remonte à 1895, date à laquelle Celli essaya de détecter dans le sérum des paludéens la présence d'agglutinines, mais sans succès. C'est à Lo Monicho et

Panichi que revient le mérite d'avoir mis en évidence pour la première fois dans le sang des paludéens des propriétés agglutinantes s'exerçant vis-à-vis des hématies parasitées.

Par la suite, les auteurs s'attachèrent à établir la présence, chez le paludéen, d'anticorps capables de fixer le complément en présence de l'antigène correspondant. C'est ainsi que Mircoli (1908) puis Gasbarrini (1913), utilisant cette propriété immunologique, réussirent à établir l'existence d'anticorps anti-*Plasmodium*, et obtinrent, à l'aide d'hématies envahies par des schizontes mûrs, des réactions positives avec le sérum de paludéen, tandis qu'elles restaient négatives chez les individus exempts de cette affection.

L'un des points les plus délicats de ces réactions sérologiques est la préparation d'un antigène spécifique et inaltéré : les hématies parasitées par des schizontes mûrs ne peuvent prétendre à réunir ces qualités, non plus que le produit de l'hémolyse de ces hématies dont les antigènes parasitaires peuvent alors être dénaturés par un tel traitement. D'autres chercheurs utilisèrent comme source d'antigène des organes particulièrement riches en *Plasmodium*, tels que rate, foie et placenta. Ils purent ainsi mettre au point des extraits plus riches en antigènes spécifiques, qui leur permirent, avec plus ou moins de succès, de déceler ces anticorps capables de fixer le complément, en appliquant le principe de la réaction de Bordet-Gengou.

A partir de cette source d'antigènes, d'autres auteurs, comme Taliaferro (1927), réussirent également à caractériser des anticorps anti-*Plasmodium* en provoquant la précipitation de ces derniers par le mélange en proportions convenables du sérum de paludéen et d'extraits antigéniques.

C'est la même année que Henry mit au point une réaction sérologique (qui porte son nom), en se basant sur la propriété que possède le sérum de paludéen de floculer

quand il est mélangé à un réactif approprié. Pour l'auteur, en effet, le « pigment ocre » et le « pigment palustre » ou « hémozoïne », libérés dans l'organisme lors de l'évolution des *Plasmodiums,* provoquent l'élaboration d'anticorps correspondants : la mise en évidence de ces anticorps pourra être réalisée, toujours selon Henry, en utilisant comme antigène une substance de constitution chimique voisine, à savoir : une solution d'albuminate de fer dans le premier cas, et une solution de mélanine dans le second cas.

En réalité, ces substances sont chimiquement et immunologiquement très éloignées des pigments palustres, et la réaction de Henry, pas plus que les nombreuses variantes qui en sont nées, ne sont des réactions immunologiques : on doit seulement les considérer comme des tests mettant en évidence un déséquilibre plus ou moins spécifique des constituants plasmatiques du sang de paludéen. Il en est de même des réactions de Chorine, Carlson, etc.

Le problème du séro-diagnostic du paludisme a été repris au cours de ces dernières années, sur des bases plus rationnelles. Si Trager utilise la propriété agglutinante des anticorps pour les déceler, c'est le plus souvent à la propriété fixatrice du complément que les chercheurs ont recours. D'autre part, des améliorations importantes on pu être apportées aux procédés d'isolement des *Plasmodiums,* à partir des hématies, ainsi qu'à la réalisation technique des tests.

Ces travaux, parmi lesquels il faut citer surtout ceux de Heidelberger et Mayer, Goggeshall et Eaton, non seulement confirmèrent les premières recherches, mais précisèrent qu'il existe plusieurs catégories d'anticorps dont les uns correspondent aux antigènes de groupe, et les autres aux antigènes d'espèce.

Enfin, il est important de souligner que l'on a pu aussi mettre en évidence des anticorps agglutinants et fixant le

complément dans le sérum des animaux inoculés à titre prophylactique avec des *Plasmodiums* ou avec des mélanges de *Plasmodiums* tués et de substances adjuvantes. Nous y reviendrons à propos des tentatives de vaccination antimalarique.

II. — MISE EN ÉVIDENCE D'ANTICORPS PROTECTEURS

L'existence d'anticorps protecteurs dans le paludisme est démontrée si l'on peut observer une amélioration quelconque de la maladie (allongement de la période d'incubation, bénignité de l'accès aigu ou diminution du taux de parasitémie) sous l'influence de la sérothérapie par sérum de paludéens convalescents ou, mieux, guéris.

Nous ne reviendrons pas sur les faits que nous avons rapportés à propos du paludisme des enfants dans les régions hyperendémiques : il y a là un faisceau de preuves capable d'entraîner la conviction que la protection presque absolue dont jouit le nouveau-né pendant les premières semaines de la vie est due au passage à travers le placenta d'anticorps d'origine maternelle. Cette protection est temporaire, car l'organisme élimine peu à peu ces anticorps comme toutes les substances qu'il n'a pas lui-même élaborées; elle n'en est pas moins évidente.

Quelques auteurs ont tenté, chez l'Homme, d'appliquer la sérothérapie au paludisme. Disons dès maintenant qu'ils ont tiré de leurs essais des conclusions fort divergentes. Nous verrons tout à l'heure comment on peut expliquer cette diversité d'opinions.

Dès 1927, Horn et Kauders publiaient des résultats prometteurs que nous rapportons d'après Imbert [35]. Leur étude porte sur des sujets inoculés artificiellement et répartis en trois groupes, selon le moment de la maladie où le traitement est institué.

1° Les sujets du premier groupe reçoivent, *au cours de*

la période d'accès aigus, des injections de 1 cm³ de sérum de malades guéris et devenus réfractaires à une nouvelle inoculation. Dans trois cas aucune action ne se manifeste. Mais neuf malades présentent des modifications nettes des accès fébriles : cinq d'entre eux guérissent complètement et les quatre autres voient leur accès cesser momentanément pour se reproduire ensuite.

2° Dans le second groupe, le traitement est institué préventivement, *avant l'inoculation du paludisme :* on constate alors que celui-ci évolue comme à l'ordinaire, parfois même avec une incubation écourtée.

3° Enfin, les malades du dernier groupe reçoivent les injections de sérum *au cours de la période d'incubation.* Dans trois cas, l'apparition et l'évolution de la fièvre ne sont pas influencées par le traitement : deux malades présentent quatre ou cinq accès dont ils guérissent spontanément. Un seul n'accuse aucun signe fébrile pendant cinq mois, au cours desquels douze réinoculations infestantes furent tentées sans succès.

Par contre, les auteurs ont montré que le sérum d'individus normaux ou de paludéens en accès reste régulièrement sans effet.

La même thérapeutique a été reprise par Munoz [46] au Guatémala, qui aurait obtenu des résultats « surprenants » en injectant à ses malades 10 à 50 cm³ de sang total d'un paludéen convalescent.

En revanche, combien d'auteurs ont signalé l'échec total de la sérothérapie dans le paludisme !

Ainsi Chavez [10], également au Guatémala, qui avait appliqué cette méthode de traitement suivant la technique préconisée par Munoz, dut l'abandonner à cause de son inefficacité.

En Grèce, Charitansis [9] constate que les résultats de ses tentatives de sérothérapie par sérum de convalescents sont négatifs, et qu'il n'a jamais pu, de cette façon, mettre

en évidence la présence d'anticorps protecteurs dans le sang d'anciens paludéens.

Ces faits sont en accord avec la notion de prémunition qui, comme nous l'avons vu, implique la présence dans l'organisme de germes vivants. C'est pourquoi SERGENT [55, 60] est aussi de ceux qui affirment que la sérothérapie ne peut pas donner de résultats favorables dans le paludisme.

Ces conclusions si diverses mériteraient d'être longuement discutées. Le peu de confiance accordée par la plupart des paludologues au sérum de paludéen est peut-être ce qui les a retenus d'appliquer cette méthode de traitement sur une échelle plus large et en cherchant à en établir systématiquement les modalités. Car les tentatives faites jusqu'à présent ne sont pas comparables entre elles, et la diversité des résultats tient probablement en majeure partie à la variété des techniques utilisées. Trop de facteurs interviennent qui peuvent faire varier les effets de ce traitement, et auxquels les auteurs n'ont peut-être pas prêté une attention suffisante : l'ancienneté de l'atteinte paludéenne du sujet donneur, les doses prescrites et le mode d'injection, le moment de la maladie où les injections sont pratiquées, la gravité du paludisme à guérir, enfin la résistance plus ou moins marquée du patient.

Il n'en reste pas moins vrai que certains auteurs affirment avoir guéri des paludéens par la sérothérapie. Cela suffit à suggérer l'existence d'anticorps protecteurs dans le sérum d'un paludéen. Mais pour nous permettre de confirmer ces données de la clinique et de conclure de façon nette, l'expérimentation sur des animaux, plus facile à codifier, s'avère nécessaire.

COFFIN [18] prépare un immunsérum à partir de Canards soumis à des inoculations répétées de *P. lophuræ*, et dont le sang est prélevé *dix jours après la dernière inoculation*. Cet immunsérum est injecté à des canetons en même temps qu'une inoculation infestante à *P. lophuræ*.

Des canetons témoins reçoivent, à la place de l'immunsérum, du sérum de Canards sains. Tandis que chez ces derniers la maladie suit son cours habituel, on observe chez les animaux traités par l'immunsérum une réduction du taux de la parasitémie ainsi qu'un paludisme moins grave. De même, si l'on a mélangé pendant un certain temps l'immunsérum avec le sang de Canards gravement atteints, celui-ci a perdu une partie de sa virulence lorsqu'il est injecté à des canetons indemnes, ainsi qu'en témoignent l'allongement de la période d'incubation et la réduction du taux de la parasitémie. La même expérience répétée chez des Poulets avec *P. gallinaceum* aboutit aux mêmes résultats. Il semble donc que le sérum d'animaux convalescents soit capable de protéger dans une certaine mesure les animaux sains.

Becker [2] a procédé à des recherches analogues, mais en utilisant le sérum *d'animaux guéris,* qu'il injecte pendant plusieurs jours, par voie intraveineuse, à des canetons âgés de onze à quatorze jours, inoculés en même temps avec une quantité déterminée de sang virulent. Les témoins reçoivent, au lieu de sérum d'animaux guéris, soit du sérum physiologique, soit du sérum de Rat ou de Canard indemnes. Les résultats ne sont pas ici aussi convaincants, car le sérum de Canard normal, comme celui des Canards guéris, détermine une réduction du taux de la parasitémie. Cependant, cette amélioration s'observe plus régulièrement chez les Canards traités avec l'immunsérum. Mais, ni le sérum physiologique, ni le sérum de Rat ne modifient l'évolution de la maladie.

L'auteur pense que le caneton est trop sensible à l'infestation paludéenne pour que la protection relativement faible de l'immunsérum soit capable de se manifester : en effet, chez les Poulets, moins sensibles au *P. lophuræ,* l'action du sérum de Poulet guéri est plus apparente.

On peut également, comme l'ont montré Becker et Schwinck [3], mettre en évidence l'effet protecteur du

sérum d'un animal donné chez un animal d'une autre espèce, pourvu qu'un même *Plasmodium* soit pathogène pour chacun d'eux : ainsi *P. lophuræ* pour le Poulet et le Canard.

Nature des anticorps protecteurs

Quelques chercheurs se sont attachés à déterminer la nature de ces anticorps protecteurs et la fraction du plasma à laquelle ils sont liés. Mais il s'agit là de notions encore à l'étude et qui renferment une grande part d'inconnu.

Trager [70] avait découvert que la *résistance naturelle* vis-à-vis de *P. lophuræ* que manifestent la plupart des canes au moment de la ponte, est liée à la présence dans leur plasma d'un taux important d'une substance qu'il qualifie de « biotin lipoïd » (lipoprotéine), et qu'on ne retrouve qu'en quantité très faible chez les canes dont les ovaires sont inactifs et chez les canards. Or, comme ces deux dernières catégories d'animaux sont particulièrement sensibles au paludisme à *P. lophuræ*, l'auteur en conclut que cette substance possède une activité antiplasmodiale. Effectivement, le sérum des animaux qui en contiennent le taux le plus élevé jouit d'un certain pouvoir protecteur lorsqu'il est injecté à des canetons impaludés; il est capable, *in vitro*, d'agglutiner des schizontes de *P. lophuræ* en suspension. Ces faits fournissent probablement l'explication des résultats irréguliers obtenus par Becker [2].

Trager avait émis l'hypothèse que cette substance antiplasmodiale entrait aussi en jeu dans *l'immunité acquise* : il pensait que la présence de l'hématozoaire dans le sang en provoque une élaboration accrue, et que les anticorps de l'immunité acquise sont ainsi de même nature que la substance responsable de la résistance naturelle du Canard. Les travaux auxquels Trager et ses Collaborateurs [71] se sont livrés par la suite n'ont pas permis d'étayer cette opinion, mais ont montré au contraire une individualité certaine des anticorps de l'immunité acquise.

De ces travaux, il résulte que la résistance naturelle de certains Canards est due, au moins en partie, à des substances agglutinantes dont l'activité est complètement inhibée par chauffage du sérum à 56° C. pendant une demi-heure, donc *thermolabiles*. Ces « agglutinines » sont rarement décelables au delà d'une dilution du sérum à un quart.

Au décours d'une infestation paludéenne à *P. lophuræ* et dans les jours qui suivent, on peut mettre en évidence dans le sérum de ces animaux des agglutinines dont l'activité n'est pas modifiée par le chauffage à 56° C., et encore décelables à une dilution de 1 p. 1.000. Ces agglutinines *thermostables* sont probablement, selon les auteurs, de même nature que les anticorps habituellement développés en réponse à un stimulus antigénique quelconque. Elles n'apparaissent pas chez les canetons âgés de moins d'un mois, ce qui explique leur extrême sensibilité, ainsi que l'avait constaté Becker [2].

Enfin, ces auteurs ont établi que ces anticorps, tant dans l'immunité acquise que dans la résistance naturelle, sont liés à la *fraction euglobulinique* du sérum.

CONCLUSION

Les recherches effectuées jusqu'à présent n'ont probablement éclairé qu'un aspect des phénomènes humoraux de l'immunité acquise antipalustre, « dans la complexité desquels, écrit Trager, interviennent sûrement des facteurs encore inconnus ». Mais elles permettent d'affirmer l'existence de modifications humorales spécifiques et l'élaboration d'anticorps protecteurs sous l'influence de l'infestation paludéenne.

CHAPITRE V

NATURE ET MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ ACQUISE ANTIPALUDÉENNE

LA NOTION DE PRÉMUNITION

Il y a longtemps qu'a été observée, au point de vue de l'immunité, l'existence de deux catégories d'affections.

Les unes, comme la plupart des maladies infectieuses aiguës, sont suivies après la guérison d'une immunité acquise capable de protéger l'individu pendant de très longues années contre l'agression ultérieure d'un germe de même espèce. Les réactions de défense déclenchées par l'organisme à la faveur du conflit entre l'Homme et l'agent pathogène persistent après la disparition de ce dernier. La surabondance des anticorps qui subsistent dans les humeurs permet ainsi de transmettre passivement cette immunité à un autre sujet atteint de la même affection : c'est la sérothérapie.

Dans d'autres cas, le malade ne bénéficie d'aucune sorte de résistance aux nouvelles contaminations : sa susceptibilité naturelle reste entière après la guérison. Ces maladies qui ne confèrent pas d'immunité sont surtout dues aux germes pyogènes, et le sérum de ces sujets ne possède pas d'activité thérapeutique.

Or, il semble que certaines affections ne puissent être

rangées ni dans l'une ni dans l'autre de ces catégories. Leur crise aiguë n'est pas suivie d'une guérison nette, clinique et parasitaire, mais seulement d'un stade chronique plus ou moins latent qui peut durer des années et au cours duquel se manifeste cependant une certaine résistance à de nouvelles agressions du même germe.

Ce phénomène a reçu de très nombreuses appellations telles que : immunité relative, immunité-tolérance, immunité d'infection, immunité partielle, etc. C'est pour faire l'unité d'expression que l'Institut Pasteur d'Algérie a proposé le terme de *prémunition* (Sergent et Collaborateurs [57]). Ce terme répond à une idée bien précise que l'on peut résumer en deux points essentiels :

1° La prémunition a pour premier caractère la résistance d'un organisme en état d'infection latente contre une surinfection : c'est ce que Sergent a appelé la « loi de préséance » [55]. « Lorsqu'un germe infectieux a pénétré dans un organisme, et avant que sa présence ait été signalée par une réaction quelconque, toute agression nouvelle par un virus de même espèce peut se heurter à une résistance. Les deux virus ne se surajoutent pas; tout se passe comme si le premier excluait le second. La place reste au premier occupant. »

2° Le second caractère de la prémunition est d'être conditionnée par l'infection latente : lorsque celle-ci a cessé, l'organisme est sans défense contre une réinfection.

De plus, la prémunition est spécifique et transmissible de la mère à l'enfant par le passage des microbes à travers le placenta.

Nous avons vu comment ces notions ont été établies à la suite de recherches expérimentales sur le paludisme aviaire à *P. relictum*. Dans l'esprit des auteurs, la théorie de la prémunition dépasse le cadre de la paludologie et permet d'expliquer d'autres faits pathologiques.

Il est évident que l'évolution de certaines maladies offre des points de ressemblance remarquables avec celle du paludisme. C'est en particulier le cas des piroplasmoses des Bovidés. L'Institut Pasteur d'Algérie a démontré expérimentalement l'acquisition, après une primo-infestation, d'une résistance à la réinoculation de piroplasmes pendant le stade d'infection chronique qui suit la crise aiguë (Sergent [55 et 56]). Parallèlement, on a pu observer dans certaines régions des troupeaux vivant en parfaite santé apparente malgré une parasitémie souvent importante, mais qu'en raison de sa tolérance par l'animal on a pu qualifier de « normale » (Swellengrebel [64]) En réalité, comme le montre l'importation de bétail étranger dans ces régions, cet état réfractaire ne s'installe qu'à la suite d'une crise violente à laquelle ne survivent pas tous les animaux. En outre, il disparaît en même temps que cesse l'infection latente, et c'est au maintien de celle-ci, par des réinfestations sans cesse renouvelées, qu'est due probablement la tolérance des piroplasmes par l'hôte. Celle-ci, en effet, n'a pu être mise en évidence que chez les animaux vivant dans les régions d'endémie permanente, telles que le Sud-Est des Etats-Unis.

Des faits semblables, plus ou moins caractérisés, ont été observés dans les spirochétoses et les rickettsioses. Il ne nous appartient pas d'en discuter ici. Nous nous attarderons plus longuement au rapprochement qui peut être fait entre *paludisme et tuberculose*. Certains auteurs l'ont déjà tenté, et Sergent lui-même fait de la tuberculose un « exemple typique de la prémunition » [53].

On sait que toute infection tuberculeuse engendre dans l'organisme une certaine résistance, dite « immunité de surinfection », qui explique dans le phénomène de Koch l'avortement de la tuberculose seconde (1). D'une manière

(1) Canetti (G.). — L'allergie tuberculeuse chez l'Homme. Flammarion, éditeur, Paris, 1946; ouvrage auquel nous ferons de larges emprunts pour ce qui va suivre.

plus générale, toute infection tuberculeuse change les aptitudes réactionnelles de l'organisme à l'égard du bacille tuberculeux, d'où, au point de vue anatomo-pathologique, la différence foncière entre la tuberculose de l'adulte et celle de l'enfant. On dit que la tuberculose de l'adulte survient sur un terrain allergique.

On peut donner de l'allergie une définition large et appeler ainsi *toutes les propriétés nouvelles* apparaissant dans l'organisme à la suite d'une infection tuberculeuse première, en particulier l'immunité de surinfection. « Cette immunité n'est pas une donnée immuable. De nombreuses circonstances peuvent la faire varier, au premier rang desquelles il convient de citer : l'ancienneté de la primo-infection, la porte d'entrée des bacilles de surinfection, leur nombre, la virulence des bacilles de primo-infection, enfin, l'espèce animale en cause. » Ces mots, écrits par Canetti au sujet de la tuberculose, peuvent s'appliquer avec la plus rigoureuse exactitude à l'immunité acquise antipalustre expérimentale.

En fait, des différences réelles ne permettent pas de superposer aussi simplement l'une et l'autre. Nous ne ferons que citer les deux principales :

1° L'immunité de surinfection conférée par le bacille tuberculeux persiste longtemps après que l'hypersensibilité décelable par la tuberculine a disparu. Or, l'on sait que cette hypersensibilité se manifeste elle-même bien au delà de la mort des bacilles. L'infection latente a donc cessé sans pour cela que l'immunité de surinfection se soit éteinte.

2° L'immunité de surinfection est impuissante à vaincre l'infection première qui lui a donné naissance : l'animal, qui oppose cependant une remarquable résistance à une réinoculation, meurt de sa primo-infection.

Dans le paludisme, au contraire, si l'on considère la parasitémie paradoxalement massive qui coïncide avec le

décours de l'accès, on peut dire que la guérison est déjà le signe d'une immunité acquise, qui se montre d'autant plus efficace que l'animal a triomphé plus rapidement de la primo-infection. De plus, au moins pour SERGENT, elle ne persiste pas après la guérison de l'infection latente. On peut donc dire que, dans ce sens, la tuberculose n'est pas une maladie à prémunition.

Mais ne peut-on, à l'inverse, envisager le paludisme comme une maladie allergisante ?

La plupart des expérimentateurs adoptent une définition beaucoup plus stricte de l'allergie : c'est *l'hypersensibilité* qui se manifeste après une primo-infection vis-à-vis du germe agresseur. On peut la mettre en évidence, dans le cas de la tuberculose, au moyen des réactions cutanées à la tuberculine.

Or, des essais ont été effectués chez des Singes paludéens pour déceler de la même façon leur hypersensibilité éventuelle vis-à-vis d'un antigène malarique préparé artificiellement (DUBIN [24]).

Des Singes appartenant à l'espèce *Macaca mulatta* ont été inoculés avec *P. knowlesi* ou *P. cynomolgi*. L'antigène est préparé avec *P. knowlesi* à partir d'hématies de Singes parasités hémolysées dans de l'eau distillée. Les résultats ont été comparés avec ceux qu'on a observés chez des Singes indemnes servant de témoins. Tandis que chez ces derniers la réponse maximum, lue entre vingt-quatre et quarante-huit heures, ne dépasse jamais 5 mm. de diamètre, l'intradermo-réaction provoque chez les animaux impaludés l'apparition d'une papule de 6 à 8 mm. de diamètre. Une si faible marge entre les réactions positives et négatives ne permet pas, pour le moment, de tirer des conclusions valables de cette tentative, dont les résultats seraient peut-être améliorés par la mise au point d'un antigène plus pur, donc plus spécifique.

Toujours est-il que cette hypersensibilité de l'impaludé

aux produits de désintégration de l'hématie parasitée a amené certains auteurs à une conception allergique du paludisme, « maladie d'immunité antigénique et d'hypersensibilité endogénique » (Le Bourdelles, *in* thèse Mattei [44]). On pourrait alors considérer un paludéen prémuni présentant quelques rechutes comme un individu allergique chez qui des périodes anergiques transitoires mettent brusquement en évidence une sensibilisation organique.

Ce n'est là qu'une hypothèse encore mal étayée par une expérimentation trop rare. D'ailleurs, même en admettant la nature allergique du paludisme, le problème de l'immunité ne s'en trouve pas obligatoirement résolu : Canetti a montré que, dans la tuberculose, l'hypersensibilité et l'immunité de surinfection, sont deux phénomènes différents que l'on peut expérimentalement dissocier. Il peut en être de même du paludisme.

En ce qui concerne le paludisme, la théorie de la prémunition, telle qu'elle a été énoncée par l'Institut Pasteur d'Algérie, ne paraît pas s'accorder avec tous les faits épidémiologiques ou expérimentaux. Elle explique la protection dont jouit le nouveau-né dans les régions hyperendémiques par le passage des hématozoaires à travers le placenta : mais nous savons que cette éventualité est trop rare pour pouvoir être retenue comme règle générale. Elle ne tient pas compte non plus de la persistance de l'état réfractaire chez des sujets complètement guéris, ainsi qu'on peut l'admettre à la suite des travaux de Maier et Coggeshall [42]. Enfin, on a montré que la sérothérapie antipalustre était possible puisqu'elle a pu être réalisée dans quelques cas.

A la lumière des recherches biologiques les plus récentes, il semble donc qu'on ait le droit d'élargir la notion de prémunition et de parler d'immunité antipaludéenne. La seule réserve qu'il importe de faire concerne la faible intensité avec laquelle elle se manifeste, objection qui ne

concerne pas le principe de l'immunité, mais seulement ses modalités d'établissement.

NATURE DE L'IMMUNITÉ ANTIPALUDÉENNE

A. — Facteur cellulaire

La participation des tissus à l'élaboration de la défense contre le paludisme est évidente. On a pu même attribuer aux éléments du système réticulo-endothélial un rôle prépondérant, pour ne pas dire exclusif.

L'examen clinique du paludéen nous permet déjà de constater la réaction importante du seul témoin objectif de ce système : la splénomégalie, qui traduit l'activité intense de la rate. Le rôle capital de cet organe a été mis en évidence, comme nous l'avons vu, par la splénectomie, aggravant la maladie ou provoquant des rechutes, ainsi que la participation du système macrophagique à cette activité par l'épreuve du blocage par un colorant.

On connaît, en effet, l'importance du pouvoir phagocytaire du système réticulo-endothélial qui, sous l'action d'un germe agresseur, est le siège d'une prolifération intense avec évolution de ses éléments vers le type macrophage ou monocyte.

Selon Taliaferro [65], la réponse cellulaire à l'infestation paludéenne chez le Singe se manifeste de quatre façons :

— Phagocytose,
— Production de nouveaux phagocytes,
— Proliférations réparatrices,
— Elaboration d'anticorps spécifiques.

Pour cet auteur, le caractère propre de l'immunité acquise ne réside pas tellement dans l'accroissement du nombre de macrophages que dans une capacité plus grande de phagocytose pour chacun d'eux. Seule cette augmentation du pouvoir phagocytaire individuel peut être interprétée comme une réaction propre à l'immunité

acquise, tandis que la multiplication des macrophages ne représente qu'une réponse banale. Taliaferro pense même que c'est là la différence fondamentale entre la réponse tissulaire de la résistance naturelle et celle de l'immunité acquise.

Dans le paludisme humain, l'anatomie pathologique a permis également de montrer la participation du système réticulo-endothélial à la défense de l'organisme et sa mise en jeu dans l'immunité acquise. Les faits suivants, en effet, ont pu être constatés :

— Phagocytose des hématozoaires dans le foie et la rate;

— Activité des cellules de Kupffer qui se multiplient et se mobilisent;

— Intense transformation macrophagique des cellules trabéculaires des ganglions lymphatiques;

— Présence plus nombreuse de grosses cellules macrophagiques dans la moelle osseuse;

— Transformation en hystiocytes ou en cellules rondes mobiles de certaines cellules endothéliales.

En bref, l'organisme fait appel à tout le potentiel évolutif de ses cellules de réserve en vue d'une activité phagocytaire énergique. Tel est le facteur cellulaire de l'immunité antipalustre. Mais ce facteur cellulaire, pour important qu'il soit, ne représente qu'un aspect des réactions de défense.

B. — Facteur humoral

Nous savons maintenant, en effet, le rôle joué par les modifications humorales dans l'immunité acquise, et nous ne reviendrons pas sur les travaux qui ont établi l'existence d'anticorps spécifiques et protecteurs au cours de l'infestation paludéenne. Et, pourtant, la réalité de ce facteur humoral est contestée par de nombreux auteurs, ou tout au moins son activité leur paraît-elle négligeable.

Il faut reconnaître que la production de ces anticorps est peu intense. Tous les expérimentateurs ont souligné que

le Canard ou le Poulet, animaux d'expérience le plus fréquemment employés, sont de mauvais producteurs d'anticorps. On peut penser qu'il en est de même des Singes ou de l'Homme : en effet, le succès de la sérothérapie dans le paludisme n'est manifeste qu'en utilisant des quantités importantes de sérum.

A cette pauvreté de la production d'anticorps dans le paludisme, on peut donner une raison. On sait que la réponse humorale à un stimulus antigénique est d'autant plus précoce et intense que la structure moléculaire de l'antigène est plus différente de celle du milieu organique dans lequel il est injecté. On peut alors admettre que l'antigène malarique doit avoir pour support des molécules assez voisines de celles de l'organisme hôte. Cette parenté chimique semble confirmée par la possibilité d'utiliser comme antigène, dans la mélano-floculation de Henry, la mélanine de l'œil de bœuf, peu différente du pigment mélanique du *Plasmodium*. On peut dès lors expliquer la faible quantité d'anticorps produite, et de ce fait la rapide disparition de leur activité après la guérison. Ainsi, ce ne serait pas l'hôte qui est un mauvais producteur d'anticorps, mais plutôt l'antigène qui est un faible stimulant de leur élaboration.

La conception moderne du mécanisme de l'immunité acquise antipalustre rejoint celle de l'immunité en général. Elle fait intervenir les deux facteurs que nous avons brièvement analysés : action humorale due à la formation d'anticorps protecteurs spécifiques et action tissulaire due à la phagocytose des parasites par les cellules du système réticulo-endothélial. Ces deux facteurs sont d'ailleurs intimement liés l'un à l'autre, puisque certains anticorps (lysines ou opsonines) seraient directement élaborés par les macrophages, en réponse à la stimulation représentée par l'ingestion du parasite (Taliaferro [65], Sinton, cité par Manson Bahr [43]).

MODE D'ACTION DE L'IMMUNITÉ SUR LE PARASITE

La défense de l'hôte envahi se manifeste essentiellement par un double effet : destruction des parasites et inhibition de leur reproduction.

L'effet parasiticide s'exercerait sur toutes les formes circulantes ou intra-érythrocytaires. Il serait le seul moyen de défense mis en jeu au-dessous d'un certain seuil de la parasitémie. Ce fait fournit, selon quelques auteurs, l'explication des rechutes qui surviennent plusieurs mois après l'accès de primo-infestation : la reproduction schizogonique se poursuit sans encombre, mais chaque division est suivie de la destruction presque totale des mérozoïtes, de sorte que le taux de parasitémie, presque nul, reste néanmoins à peu près au même niveau et peut être à l'origine d'une rechute lointaine (Winckel [77], Garnham [30]).

L'inhibition de la reproduction n'interviendrait que lorsque la parasitémie devient plus extensive. W. H. Taliaferro et L. G. Taliaferro [67], dans le paludisme à *P. lophuræ* ou *P. gallinaceum*, ont remarqué que le taux de la parasitémie devait dépasser une certain seuil pour qu'on puisse observer une réduction de la moyenne des mérozoïtes par rapport aux schizontes et une prolongation du cycle asexué. Ce seuil diminue, d'ailleurs, au fur et à mesure que se développe l'immunité acquise, comme le prouve l'apparition beaucoup plus rapide de ces phénomènes lors des réinoculations ultérieures.

Les formes exoérythrocytaires sont-elles touchées par les réactions de l'immunité acquise ? Il semble, à première vue, qu'il faille répondre par la négative. En effet, au cours d'expériences sur le paludisme à *P. gallinaceum*, Huff et Coulston [34] ont montré que la résistance acquise par des Poulets, quoique suffisante à prévenir une rechute parasitaire, est incapable d'empêcher l'apparition et le développement de cryptozoïtes après une réinoculation.

On peut affirmer, cependant, que leur évolution vers les

formes érythrocytaires s'en trouve perturbée. Le fait précisément qu'aucune parasitémie ne se manifeste malgré la poussée cryptozoïtique suggère qu'un obstacle s'oppose à la libération des formes exoérythrocytaires dans la circulation périphérique. C'est pour désigner cet obstacle qui existe entre le parasitisme des tissus et celui du sang que les auteurs ont créé le terme « tissue-blood barrier ».

Sa nature n'est pas encore déterminée, mais il est intéressant d'en rapprocher le mécanisme de la chimioprophylaxie du paludisme selon Huff et Coulston : les médicaments suppressifs employés à titre prophylactique agiraient contre le parasite au moment de sa libération dans le sang circulant, prévenant la parasitémie de la même façon que la « tissue-blood barrier ». Une telle constatation concernant l'action de la quinine, avait également était faite par Adler et Tchernomoretz [1], de l'Université de Jérusalem. Ces auteurs ont montré que si l'on injecte à des Oiseaux une émulsion d'organes contenant des formes exoérythrocytaires de *P. gallinaceum,* en même temps qu'on les soumet à un traitement intensif et continu par la quinine, il se développe en masse des formes exoérythrocytaires en l'absence complète de schizogonie globulaire. Mais dès que la quinine est interrompue ou que sa quantité est diminuée, le cycle évolutif normal à l'intérieur des globules rouges se produit sans encombre.

L'immunité acquise s'exercerait donc de façon indirecte vis-à-vis des formes exoérythrocytaires. La difficulté des recherches concernant cette partie du cycle de l'hématozoaire n'a pas permis, à l'heure actuelle, de préciser si une action directe est aussi mise en jeu.

L'IMMUNITÉ ACQUISE ANTIPALUDÉENNE ET LA NOTION D'ÉQUILIBRE BIOLOGIQUE

Au terme de cette étude sur l'immunité acquise contre le paludisme à la suite d'une infestation antérieure, on peut distinguer deux catégories de faits.

Chez l'Animal, cette immunité semble plus facile à mettre en évidence : nous avons vu qu'une seule inoculation infestante est capable de la provoquer, qu'elle se maintient longtemps après cette inoculation, et qu'enfin son efficacité est loin d'être négligeable. Mais il convient de noter que ces faits, constatés expérimentalement, sont le résultat d'une étude artificielle, conçue et dirigée par l'Homme, et que, pour cette raison, leur application au paludisme naturel ne peut être faite qu'avec la plus grande prudence.

Aussi bien est-on obligé de constater que, chez l'Homme, l'immunité antipalustre se manifeste avec moins d'éclat. Il semble que s'impose chez lui la nécessité d'une stimulation antigénique ininterrompue : on conçoit que la faible intensité de la réponse immunologique ne lui assure qu'une protection aléatoire et précaire lorsque, comme c'est le cas de l'inoculation naturelle par le Moustique, la quantité d'antigène inoculé est relativement minime. Par ailleurs, tandis que la recherche expérimentale se pratique sur des animaux en parfaite santé et convenablement nourris, le paludisme naturel sévit le plus souvent sur des populations dont les conditions de vie sont parfois misérables.

C'est pourquoi nous pensons que l'immunité dans le paludisme naturel exige, pour être efficace, un ensemble de circonstances favorisantes qui en font l'expression d'un équilibre biologique, tant à l'échelle de l'individu qu'à celle de la collectivité.

Chez l'individu, les forces en présence sont représentées : d'un côté par la puissance agressive de l'hématozoaire, qui est fonction de sa virulence, de la quantité inoculée, du nombre et de la fréquence des inoculations; d'autre part, par le potentiel défensif de l'hôte, qui dépend, lui, de son degré de résistance naturelle, de son état de santé, de ses conditions de vie et de son aptitude propre à répondre rapidement et massivement à l'agression par une réaction

spécifique durable. Une fois qu'il est atteint, cet équilibre peut se maintenir pendant une très longue période, mais que survienne d'un côté comme de l'autre une modification, parfois minime, il peut alors se rompre et témoigner ainsi de son instabilité.

A l'échelle de la collectivité, cet équilibre biologique est encore plus frappant, car il fait intervenir, en plus des conditions individuelles, des facteurs sociaux, économiques et climatiques. En effet, la plupart des épidémiologistes sont d'accord sur le fait que l'immunité antipaludéenne ne dépend pas de la race, mais de la fréquence des réinfestations (Bagster Wilson et M. E. Wilson [76], Swellengrebel [64]).

Une communauté stable, exempte d'importants mouvements de population, la permanence d'un climat chaud et humide permettant toute l'année l'activité des anophèles, une endémie palustre régulièrement entretenue par une même espèce de *Plasmodiums,* sans apport d'hématozoaires étrangers : telles sont donc les conditions idéales d'installation et de développement de l'immunité acquise. C'est pourquoi celle-ci n'est-elle vraiment évidente que dans d'étroites zones d'hyperendémie permanente qui réalisent au plus haut degré la réunion de ces facteurs.

La nécessité d'un paludisme statique entretenu par un réservoir de virus stable et une activité ininterrompue de l'insecte vecteur entraîne une conséquence pratique de grand intérêt.

Cette immunité ne peut pas réduire la transmission des parasites, c'est-à-dire le maintien du paludisme dans un pays, parce qu'elle exige pour se maintenir elle-même une infestation nouvelle. C'est pourquoi une lutte temporaire quelconque contre le paludisme dans un territoire à hyperendémie peut conduire à un résultat désastreux : l'immunité collective diminuant avec les chances de réinfestations nécessaires à son maintien à un niveau

suffisant, la population peut, à la fin de la campagne entreprise, souffrir très sérieusement lorsque la transmission reprend son intensité initiale. Sinton [62] cite le cas de Komp et Clark qui illustre parfaitement ce danger. Ces auteurs ayant voulu stériliser complètement par un traitement intensif tous les cas infectés d'une zone hyperendémique du canal de Panama, constatèrent, peu de temps après, l'éclosion d'une épidémie sévère parmi la population ainsi traitée. Par contre, cette épidémie n'atteignit pas les villages avoisinants où l'on s'était borné au traitement classique des accès.

On conçoit donc le danger d'une action thérapeutique temporaire sur ces populations immunisées, de même que celui d'une action prophylactique passagère dirigée contre l'insecte vecteur qui aurait le même retentissement sur l'équilibre endémique d'une région paludéenne.

Ainsi s'impose, à la lumière de ces faits, une conclusion pratique. Deux solutions s'offrent à l'épidémiologiste pour combattre le paludisme en zone hyperendémique. Ou bien supprimer totalement et de façon permanente les possibilités d'infestation en exterminant les insectes vecteurs du pays et, surtout, en rendant celui-ci impropre à l'implantation ultérieure de vecteurs étrangers, ce qui se montre difficile à réaliser sur des étendues suffisantes avec toute la rigueur désirable. Ou bien agir sur le réservoir de virus par la stérillisation des malades, mais à la condition d'avoir à sa disposition un moyen de les soustraire à la gravité d'une inoculation nouvelle. Or, ce moyen ne peut être qu'une vaccination efficace.

Aussi, nous faut-il maintenant répondre à la question : peut-on conférer artificiellement à un sujet cette résistance à l'égard d'une inoculation de paludisme ?

CHAPITRE VI

LES TENTATIVES D'IMMUNISATION ACTIVE CONTRE LE PALUDISME

A partir du moment où l'on admet que l'infestation paludéenne détermine chez le malade l'apparition d'une réaction de défense protectrice, il est naturel que l'on cherche à faire bénéficier de cette résistance les sujets exposés au paludisme, tout en leur évitant l'épreuve dangereuse de l'infestation première. C'est le principe même de la vaccination.

PRINCIPES DE LA VACCINATION ANTIMALARIQUE

A. — Vaccins vivants

L'Institut Pasteur d'Algérie affirme que seuls peuvent conférer une protection les vaccins vivants. Une telle opinion est le corollaire de la théorie de la prémunition, selon laquelle la résistance à l'infestation paludéenne implique la présence de parasites vivants dans l'organisme. La prémunition n'existe qu'à la faveur d'une infestation latente, mais réelle : « Pour prémunir, il faut donc infecter » (Sergent [55]).

Cette conception entraîne certaines nécessités dans le choix du vaccin.

a) La prémunition artificielle ne doit pas nuire à l'individu : il faut éviter essentiellement que le conflit résultant de la première invasion ne soit grave et que le décours du stade chronique n'aboutisse à la cachexie et à la déchéance organique. L'idéal, selon Sergent, serait de provoquer une infection latente d'emblée [55 et 60].

b) Elle ne doit pas nuire non plus à la collectivité en créant de nouveaux réservoirs de virus qui contribueraient à répandre un germe dont on peut craindre que, même atténué, la virulence ne s'exalte un jour ou l'autre.

C'est pourquoi la prémunition artificielle antipalustre doit utiliser des vaccins vivants, mais avirulents ou devenus par un artifice de laboratoire incapables d'évoluer chez l'insecte vecteur. C'est un vaccin de ce type que l'Institut Pasteur d'Algérie a pu préparer avec *Theileria dispar* contre une grave piroplasmose des Bovins du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient dont il est l'agent pathogène. Ce parasite a perdu, après un petit nombre de passages de Bovin à Bovin, la faculté de produire des gamétocytes, et ne risque donc pas d'infecter les tiques qui en sont l'agent vecteur (Sergent [54]).

Une autre solution a été proposée : on peut laisser la contamination se faire dans la nature par un germe virulent, ou bien inoculer ce germe, et couper l'accès de première invasion par un médicament approprié, suffisamment tôt pour que le sujet ne courre aucun danger, et suffisamment tard pour que la prémunition ait le temps de s'établir. Une telle méthode risque néanmoins de manquer de précision.

B. — Vaccins tués

Ils échappent évidemment aux inconvénients des vaccins vivants. On risque cependant, en traitant les hématozoaires par des procédés physiques ou chimiques, d'altérer leurs propriétés antigéniques et, par conséquent, de ne pas

obtenir une production assez massive et durable d'anticorps.

C'est pourquoi la plupart des auteurs qui ont expérimenté cette méthode se sont efforcés d'ajouter au vaccin qu'ils avaient préparé des *substances activatrices* destinées à stimuler l'élaboration des anticorps par l'hôte.

Dans le cadre de ces deux grands principes de vaccination antimalarique, les procédés les plus variés ont été utilisés.

TECHNIQUES UTILISÉES ET RÉSULTATS

A. — Paludisme des Oiseaux

Il y a près d'un demi-siècle que l'Institut Pasteur d'Algérie, étudiant le paludisme des passereaux à *P. relictum,* s'est attaché à mettre au point des procédés de prémunition artificielle contre cette espèce d'hématozoaires. Un certain nombre de techniques, que nous citons pour mémoire, n'ont donné aucun résultat. Ce sont celles qui ont eu recours aux artifices suivants :

— Modification de la voie d'inoculation;

— Modification des schizontes ou des sporozoïtes par le chauffage, l'éther, le fluorure de sodium;

— Emploi d'un *Plasmodium* au stade de zygote chez le *Culex* (agent vecteur de *P. relictum);*

— Emploi de formes filtrables éventuelles du sang d'oiseau parasité.

Par contre, deux séries d'expériences semblent avoir donné des résultats intéressants.

Dans la première, Edmond et Etienne Sergent [58] se servent de sporozoïtes ainsi préparés : les thorax d'un ou deux *Culex* porteurs de sporozoïtes sont broyés sur une lame de verre stérile dans deux ou trois gouttes d'eau

physiologique. Le liquide tenant en suspension les sporozoïtes est conservé dans des tubes effilés fermés à la lampe, pendant un certain nombre d'heures, à des températures variant de 2° à 23° C. Ces sporozoïtes sont ensuite inoculés sous la peau à des canaris indemnes. Les inoculations d'épreuve sont faites par la piqûre de moustiques infestés.

44 canaris témoins qui n'avaient pas reçu l'injection de sporozoïtes font tous un paludisme grave après l'inoculation infestante, témoignant ainsi de leur entière susceptibilité.

Chez les 24 Oiseaux inoculés avec les sporozoïtes vieillis *in vitro*, on observe :

— 1 primo-infestation sévère qui emporte le sujet;

— 2 primo-infestations très faibles qui sont suivies d'une résistance nette : infection bénigne ou pas d'infection à la suite de la réinoculation d'épreuve;

— 21 canaris ne présentent aucun signe de paludisme, même léger. Chez 5 d'entre eux seulement, la prémunition apparaît.

En résumé, 7 canaris sur 24, soit 29,1 %, échappent, lors de la piqûre d'épreuve, à l'infestation grave des témoins. Mais l'inoculation de sporozoïtes vieillis n'est pas sans danger, puisqu'elle a provoqué la mort dans un cas. Quelques années plus tard, les auteurs, reprenant ces travaux, auraient obtenu une proportion de 52 % de résultats positifs. Mais aucune précision n'est donnée en ce qui concerne la durée de cette immunité.

Dans une nouvelle série d'expériences, ces mêmes auteurs [59] utilisent le sang d'un canari prélevé pendant la période d'incubation, c'est-à-dire pendant la période qui sépare le moment de l'inoculation de celui de l'apparition des parasites dans le sang périphérique : elle est de six jours en moyenne chez cet oiseau.

En injectant dans le péritoine de 61 canaris une goutte

du sang de canaris inoculés vingt-quatre à quarante-huit heures auparavant, les auteurs réussissent à conférer l'immunité chez 13 d'entre eux, soit dans 21,3 % des cas. Tous les témoins présentent à l'inoculation d'épreuve un paludisme grave. De plus, l'inoculation du sang d'un canari en période d'incubation n'est jamais infestante.

Parmi les 13 oiseaux immunisés, quelques-uns ont été suivis pendant trois mois : 4 d'entre eux ont subi deux et trois réinoculations auxquelles ils ont résisté, sauf un qui s'est montré sensible à la troisième inoculation, trois mois après l'infection immunisante.

Ce sont là des résultats qui présentent un interêt certain, mais une telle méthode de vaccination ne permet aucune mesure précise de la quantité d'antigène inoculé : chaque oiseau chez lequel le sang est prélevé peut en effet réagir à l'infestation initiale de façon personnelle.

Plus près de nous, en 1947, Thomson, Freund et leurs Collaborateurs [68] ont étudié la possibilité de vacciner des Canards avec des parasites tués, accompagnés ou non de substances activatrices destinées à augmenter et à maintenir plus longtemps l'élaboration des anticorps. Ces substances sont ici représentées par des bacilles tuberculeux tués enrobés dans de l'huile de paraffine et par un produit émulsionnant du type de la lanoline. Le vaccin lui-même est préparé avec *P. lophuræ* ou *P. cathemerium* inactivés par formolisation.

L'inoculation de parasites tués mélangés aux substances activatrices provoque chez le Canard une nette résistance à l'infestation homologue, qui se manifeste par la bénignité clinique des accès et par la diminution de l'intensité et de la durée du parasitisme.

La vaccination par *Plasmodiums* tués et inoculés seuls protège également le Canard pendant six mois au moins, si les injections immunisantes sont pratiquées dans les muscles : les injections sous-cutanées sont inefficaces.

L'emploi d'une seule injection intramusculaire faite en plusieurs points assure une protection, mais beaucoup moins solide que les injections répétées. Le degré de résistance acquise dépend de la réaction locale provoquée par l'inoculation du vaccin préparé avec les *Plasmodiums :* or, celle-ci est elle-même fonction de la constitution du vaccin et du tissu dans lequel il est inoculé.

Enfin, tout récemment, Coffin [17] est parvenu à immuniser des Canards et des Poulets, non seulement contre l'espèce de *Plasmodium* homologue de celle utilisée comme vaccin, mais, ce qui est plus intéressant, *contre des espèces hétérologues.*

Le vaccin est préparé à partir d'hématies parasitées, traitées par centrifugation et formolisation, puis recueillies dans du sérum physiologique. Enfin, on mélange la suspension ainsi obtenu avec des produits émulsifiants et des bacilles tuberculeux tués. Cette méthode permet à l'auteur de connaître assez exactement la quantité d'antigène qu'il inocule.

Des Canards inoculés en deux fois à six semaines d'intervalle avec une quantité de vaccin anti-*lophuræ* contenant 15×10^9 parasites, montrent une résistance marquée, seize semaines plus tard, à l'injection intraveineuse d'une quantité de *P. lophuræ* virulente correspondant à 10^9 parasites par kilogramme de poids corporel.

Des Poulets, également immunisés avec une quantité analogue de vaccin anti-*lophuræ* se montrent réfractaires à l'inoculation de *P. lophuræ* huit semaines plus tard et même beaucoup plus longtemps si l'on prend la précaution de les revacciner quelque temps après. De plus, ces Oiseaux, vaccinés avec *P. lophuræ,* sont aussi résistants à une infestation à *P. gallinaceum,* parasite habituel du Poulet.

Il semble donc que Coffin ait réussi, en ce qui concerne le Poulet, à préparer un vaccin capable de protéger contre

plusieurs espèces de *Plasmodium*. C'est là, en effet, l'un des points délicats de la vaccination contre le paludisme qui doit immuniser non seulement contre toutes les espèces d'hématozoaires pathogènes pour un sujet donné, mais aussi contre toutes les souches de chacune de ces espèces.

B. — Paludisme des Singes

La protection des Singes contre le paludisme à *P. knowlesi* a pu être réalisée par Freund et ses Collaborateurs [27]. Ces auteurs ont utilisé l'injection sous-cutanée de *P. knowlesi* tués, en suspension dans de l'huile de paraffine contenant des bacilles tuberculeux morts, additionnée d'un émulsif.

On sait combien l'infestation à *P. knowlesi* est grave pour le Singe qui est le plus souvent emporté par la maladie. Or, non seulement cette préparation préserve les animaux de la mort, mais elle réduit leur paludisme à un faible accès parasitaire de courte durée, non suivi de rechutes. Les auteurs n'ont pu parvenir aux mêmes résultats en remplaçant les bacilles tuberculeux morts par des extraits bacillaires, du cholestérol ou de la lécithine, ou en employant de l'huile d'arachide à la place de l'huile de paraffine.

L'injection de *P. knowlesi* tués, sans adjuvants, fait apparaître aussi, chez le Singe, des anticorps décelables par la réaction de fixation du complément, mais le titre de la réaction est beaucoup moins élevé que si le vaccin comprend des substances activatrices. Il ne semble pas y avoir, d'ailleurs, de rapport étroit entre le taux d'anticorps et le degré de protection contre l'infection.

C. — Paludisme de l'Homme

La plupart des tentatives d'immunisation active de l'Homme se sont soldées par des échecs. Il en est une cependant qui mérite d'être retenue, tant par l'originalité de la technique employée que par l'intérêt de ses résultats.

Boyd et Kitchen [7] sont parvenus à conférer une immunité certaine contre le paludisme à *P. vivax* en inoculant des parasites de cette espèce, vivants, à des sujets préalablement soumis à l'administration d'atébrine. Ils ont donné à deux sujets indemnes de paludisme antérieur, trois fois de suite, à un mois d'intervalle, 0,40 g. de quinacrine le premier jour, 0,60 g. le lendemain, et 0,30 g. les dix jours suivants, soit 4 g. au total. Le quatrième jour de chacune de ces cures, c'est-à-dire à trois reprises, les deux sujets ont été inoculés par voie intraveineuse avec du sang contenant des formes vivantes de *P. vivax*. A ce moment, le taux de concentration de l'atébrine dans le sérum des patients était élevé : les parasites n'apparaissent dans leur circulation périphérique que pendant vingt-quatre heures, n'entraînant aucun signe clinique.

Les deux sujets ont été soumis, respectivement six et huit mois après la dernière inoculation vaccinante, à la piqûre d'anophèles porteurs de la même souche de *P. vivax*. Tous deux se sont montrés sensibles à l'infection dans les délais normaux, mais les accès cliniques ont peu duré et ont cessé spontanément. Le parasitisme sanguin a témoigné lui-même de l'existence d'un certain degré de résistance acquise : seuil pyrétogène élevé, maximum de densité parasitaire faible et rapidement déclinant.

Il semble donc qu'à la suite de l'inoculation de *Plasmodiums* vivants au moment où leur sang était saturé d'atébrine, les deux sujets aient acquis une immunité appréciable. Selon les auteurs, les parasites ainsi transmis à l'état vif, c'est-à-dire inaltérés, puis rapidement détruits dans l'organisme même de ces sujets par le médicament, conserveraient et exerceraient au maximum leurs propriétés antigéniques potentielles.

Missiroli (cité par Sasportas [51]) avait déjà décrit une méthode de vaccination antimalarique dans laquelle il faisait intervenir également le rôle de la quinine ou des

composés acridiniques qui permettent aux parasites de se développer de manière à provoquer dans l'organisme la production d'anticorps, sans être eux-mêmes la cause de manifestations pathologiques. Il conseillait la vaccination par ce procédé de tous les nouveau-nés en zone hyper-endémique, afin d'exciter le processus naturel de leur immunité.

L'inconvénient de ces méthodes réside dans la difficulté de leur maniement, qui contraint à une surveillance médicale rigoureuse du sujet : en effet, bien que les doses de médicaments employées soient largement suffisantes en principe à éviter la gravité de la primo-infestation vaccinante, la réaction du sujet à cette première inoculation reste inconnue et, partant, la qualité de l'immunité que dans ces conditions arbitraires il développera par la suite.

Reconnaissons, pour conclure, qu'aucun des procédés actuels de vaccination antimalarique n'est satisfaisant. Il est probable que les recherches devront s'orienter, à l'avenir, vers la mise au point d'un vaccin à base de parasites tués ou au moins avirulents. En effet, les résultats obtenus par Freund et par Coffin peuvent faire penser, étant donné les analogies certaines qui existent entre les hématozoaires des Oiseaux, des Singes et de l'Homme, que l'immunisation active contre le paludisme humain sera possible par l'emploi de méthodes semblables. L'œuvre magnifique de Calmette et Guérin dans la lutte contre la tuberculose n'est pas une des moindres raisons de conserver l'espoir qu'un procédé efficace de vaccination contre le paludisme ne soit un jour découvert.

En attendant, puisque nous sommes incapables de protéger activement l'Homme contre le paludisme, nous devons savoir respecter, dans les régions où elle se manifeste, la résistance acquise à la suite d'infestations naturelles. Il importe au plus haut point, dans la prophylaxie et

la thérapeutique du paludisme, de tenir compte du développement de cette immunité, afin de ne pas l'entraver par une administration intempestive de médicaments ou une action temporaire contre l'insecte vecteur.

En 1933, la Commission du Paludisme de la Société des Nations, dans son troisième rapport général sur la thérapeutique du paludisme, exprimait son espoir « en une méthode rationnelle qui enlèvera au paludisme tout caractère mortel et en atténuera la gravité, sans toutefois entraver le processus de prémunition qui offre tant d'avantages, une fois l'enfance passée ».

Vingt ans plus tard, ce vœu a conserve toute son actualité.

CONCLUSIONS

I. — La notion d'une immunité antipaludéenne acquise à la suite d'une infestation antérieure est née de l'étude épidémiologique du paludisme dans les régions d'hyper-endémie permanente. Les adultes de ces pays manifestent une indifférence remarquable à l'égard des inoculations infestantes répétées dont ils sont l'objet de la part des anophèles, et présentent un état de santé apparemment excellent malgré la présence d'hématozoaires dans leur sang.

Cependant, cet état réfractaire, qui ne s'installe qu'au prix d'une primo-infestation sévère de l'enfant — quoique moins souvent mortelle qu'on ne l'admet classiquement — ne s'exerce que dans les limites d'une étroite spécificité, peut être mis en défaut dans de nombreuses circonstances, et semble disparaître quand survient la guérison parasitaire.

II. — Les recherches expérimentales effectuées sur l'Animal ou sur l'Homme ont confirmé l'acquisition d'une résistance antipalustre à la suite de l'accès aigu de première invasion et ont établi qu'elle correspond à un processus immunitaire vrai. Celui-ci met en jeu un facteur cellulaire dû à l'action phagocytaire des éléments du système réticulo-endothélial, et un facteur humoral dû à l'élaboration d'anticorps spécifiques et protecteurs.

III. — La faible intensité de la réponse immunologique est le caractère dominant de cette réaction de défense. C'est

pourquoi l'immunité contre le paludisme naturel exige pour se manifester avec efficacité un ensemble de circonstances favorisantes qui en font l'expression d'un équilibre biologique et non l'apanage d'une race déterminée. Seules certaines zones d'hyperendémie permanente réalisent au plus haut degré la réunion de ces facteurs et permettent un développement marqué de l'immunité.

IV. — La possibilité de préparer un vaccin antimalarique contenant tous les antigènes essentiels, en tenant compte du problème de la spécificité des souches, paraît encore bien lointaine. Les diverses techniques expérimentées chez l'Animal ou chez l'Homme, dont certaines ont donné des résultats intéressants, semblent indiquer que les recherches devront s'orienter vers la préparation d'un vaccin à base de parasites tués ou avirulents.

C'est pourquoi, dans l'impossibilité actuelle de conférer artificiellement une immunisation active, la lutte contre le paludisme se doit de respecter, dans les régions où elle se manifeste, l'immunité acquise dans les conditions naturelles.

Mais il est éminemment souhaitable que les travaux soient activement poursuivis, qui tendent à l'institution d'une immunisation antipalustre artificielle, susceptible d'aboutir à un procédé efficace de vaccination.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 14 Novembre 1952.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adler (S.) & Tchernomoretz (L.). — *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1941, **35**, 271.
2. Becker (E. R.). — *J. Nat. Malaria Soc.*, 1950, **9**, 214-217.
3. Becker (E. R.) & Schwinck (T. M.). — *Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskr.*, 1950, **131**, 614-616.
4. Blackburn (C. R. B.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1948, **42**, 117-162.
5. Blanc & Siguier. — Guide clinique et thérapeutique à l'usage des médecins des Troupes coloniales d'Extrême-Orient. Saïgon, 1946.
6. Boyd (M. F.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1944, **124**, 1179-1187.
7. Boyd (M. F.) & Kitchen (S. F.). — *Amer. J. Trop. Med.*, 1946, **26**, 749-752.
8. Butler (F. A.) & Sapero (J. J.). — *Amer. J. Trop. Med.*, 1947, **27**, 111-115.
9. Charitansis. — Immunité par anticorps dans le paludisme. Recherches biologiques. P. U., éditeurs, Salonique, 1948.
10. Chavez (J. L.). — *Bol. San. de Guatemala*, 1944, **52**, 109-110.
11. Christophers. — *Indian J. Med. Res.*, 1924, **12**, 273.
12. Ciavaldini & Lartigue. — *Rev. du Paludisme et de Méd. Trop.*, 1945, **3**, 33-35.
13. Ciuca (M.), Balif (L.) & Chelaresco (M.). — *Arch. Roumaines Path. Exper. et Microbiol.*, 1943, **13**, 45-133.
14. Ciuca (M.), Balif (L.), Chelaresco (M.), Constantinesco (C.) & Timisescu (A.). — *Arch. Roumaines Path. Exper. et Microbiol.*, 1945-1946-1947, **14**, 193-206.
15. Ciuca (M.), Balif (L.), Chelaresco (M.), Vrabie (M.) & Munteanuvasilu (F.). — *Arch. Roumaines Path. Exper. et Microbiol.*, 1945-1946-1947, **14**, 207-217.
16. Ciuca (M.), Balif (L.) & Vieru. — *Arch. Roumaines de Path. Exper. et Microbiol.*, juin 1930.
17. Coffin (G. S.). — *J. Infect. Dis.*, 1951, **89**, 1-7.
18. Coffin (G. S.). — *J. Infect. Dis.*, 1951, **89**, 8-15.
19. Coradetti (A.). — *Riv. di Parassit.*, 1950, **11**, 201-209.

20. Coulston (F.) & Huff (C. G.). — *J. Parasitology*, 1948, **34**, 290-299.
21. Covell (G.). — *Trop. Dis. Bull.*, 1950, **47**, 1147.
22. Delbove (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 419-426.
23. Deschiens (R.) & Pick (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **144**, 662-664.
24. Dubin (I. N.). — *J. Nat. Malaria Soc.*, 1948, **7**, 265-274.
25. Fabiani (G.), Izzo (M^lle M. A.) & Grellet (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 1301-1302.
26. Fabiani (G.), Vargues (R.), Grellet (P.) & Clausse (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, **145**, 1131-1134.
27. Freund (J.), Thomson (K. J.), Sommer (H. E.), Walter (A. W.) & Pisani (T. M.). — *Amer. J. Trop. Med.*, 1948, **28**, 1-22.
28. Galliard (H.) & Lapierre (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 402-403.
29. Garnham (P. C. C.). — *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1949, **43**, 47-61.
30. Garnham (P. C. C.). — *East African Med. J.*, 1951, **28**, 6-10.
31. Henry (A. F. X.). — Cahiers médicaux de l'Union Française, décembre 1947.
32. Henry (A. F. X.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1949, **133**, 196-198.
33. Henry (A. F. X.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1949, **133**, 198-201.
34. Huff (C. G.) & Coulston (F.). — *J. Infect. Dis.*, 1944, **75**, 231.
35. Imbert (G.). — Notions nouvelles apportées au paludisme par la malariathérapie. Thèse, Bordeaux, 1933.
36. James (S. P.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1931, **24**, 477-538.
37. James (S. P.) & Tate. — *Parasitol.*, 1938, **30**, 128.
38. Jonchère (H.) & Pfister (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, **44**, 774.
39. Klinger (W.). — *Zeitschr. f. Tropenmed. u. Parasit.*, 1949, **1**, 195-201.
40. Lebon (J.), Senevet (G.), & Frabregoule (M.). — *Sem. Hôp. de Paris*, 1949, n° 34, 1466-1469.
41. Levaditi (C.). — *Rev. du Paludisme et de Méd. Trop.*, 1951, **9**, 121-138.
42. Maier (J.) & Coggeshall (L. T.). — *J. Exp. Med.*, 1944, **79**, 401-430.
43. Manson Bahr (P.). — Manson's Tropical Diseases. Cassel and C° limited, London, 1950, 83-85.
44. Mattei (M.). — Rechutes et réinfections palustres. Thèse, Alger, 1937.
45. Mesnard (J.) & Farinaud (E.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937, **30**, 720.
46. Munoz (A.). — *Bol. San. de Guatemala*, 1944, **52**.
47. Napier (L. E.). — *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1947, **50**, 147-150.

48. Parrot (L.) & Catanei (A.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie,* 1950, **28,** 71-92.
49. Raffaele (G.) & Pampana (E. J.). — *Riv. di Malariol.,* 1943, **22,** 185-194.
50. Rodhain (J.). — *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.,* 1949, **29,** 483-489.
51. Sasportas (L.). — *Rev. du Paludisme et de Méd. Trop.,* 1945, **3,** 36-40.
52. Schwetz (J.). — *Riv. di Malariol.,* 1934, **13,** 69.
53. Sergent (Edm.). — *Ann. Inst. Pasteur,* 1950, **79,** 786-797.
54. Sergent (Edm.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie,* 1952, **30,** 115-123.
55. Sergent (Edm.) & Parrot (L.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie,* 1935, **13,** 279-319.
56. Sergent (Edm.) & Parrot (L.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie,* 1951, **29,** 117-119.
57. Sergent (Edm.), Parrot (L.) & Donatien (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.,* 1924, **17,** 37-38.
58. Sergent (Edm.) & Sergent (Et.). — *C. R. Acad. Sciences,* 1910, **151,** 407-409.
59. Sergent (Edm.) & Sergent (Et.). — *C. R. Acad. Sciences,* 1921, **172,** 296-298.
60. Sergent (Edm.), Sergent (Et.) & Catanei (A.). — *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1934, **53,** 101. (Ce travail comporte la bibliographie complète de tous les travaux antérieurs de Sergent).
61. Shortt & Garnham (P. C. C.). — *Nature,* 1948, **161,** 126.
62. Sinton (J. A.). — *J. of the Malaria Institute of India,* mars 1939.
63. Swellengrebel (N. H.). — *Documenta Neerlandica et Indonesia de Morbis Tropicis,* 1949, **1,** 165-174.
64. Swellengrebel (N. H.). — *Ann. Trop. Med. and Parasit.,* 1950, **44,** 84-92.
65. Taliaferro (W. H.). — Publication n° 15 of *Amer. Ass. for the Advancement of Science,* 1941, 239-249.
66. Taliaferro (W. H.), Kelsey (F. E.) & Taliaferro (L. G.). — *J. Infect. Dis.,* 1948, **83,** 164-199, et 1949, **84,** 187-220.
67. Taliaferro (W. H.) & Taliaferro (L. G.). — *J. Infect. Dis.,* 1950, **86,** 275-294.
68. Thomson (K. J.), Freund (J.), Sommer (H. E.) & Walter (A. W.). — *Amer. J. Trop. Med.,* 1947, **27,** 79-105.
69. Tourenc (R.). — *Méd. Trop.,* 1949, **9,** 579-584.
70. Trager (W.). — *J. Parasitology,* 1948, **34,** 389-393.
71. Trager (W.), Stauber (L. A.) & Harel (S. B.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.,* 1950, **75,** 766-771.
72. Van den Berghe, Vincke (I. H.) & Chardome. — *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.,* 1950, **30,** 79.

73. Vincke (I. H.) & Van den Bulcke (M. A.). — *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1949, **29**, 537-543.
75. Wilson (D. Bagster). — *Acta Conventus Tertii de Tropicis atque Malariae Morbis*, 1939, **2**, 346-354.
76. Wilson (D. Bagster) & Wilson (M. E.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1937, **30**, 431-448.
77. Winckel (C. W. F.). — *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1948, **51**, 178-183.
78. Yount (E. H.) & Coggeshall (L. T.). — *Amer. J. Trop. Med.*, 1949, **29**, 701-705.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.